

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1967 - N° 248

TITRE DE LA THÈSE

LE TEST A LA TYRAMINE
DANS LE DIAGNOSTIC DU PHÉOCHROMOCYTOME

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 23 Décembre 1967
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jack JACQUET

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

né le 22 Juin 1938

à LYON (Rhône)

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1967 - N° 248

TITRE DE LA THÈSE

LE TEST A LA TYRAMINE
DANS LE DIAGNOSTIC DU PHÉOCHROMOCYTOME

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 23 Décembre 1967
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jack JACQUET

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

né le 22 Juin 1938

à LYON (Rhône)

PERSONNEL de la FACULTEDoyen Honoraire :

M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen :

M. J.F. CIER

Assesseurs :

M. M. LEVRAT

M. J. DORCHE

Conseiller Administratif :

M. H. PRUVOST

Professeurs Honoraires :

MM. TRILLAT, GARIN, GATE, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET,
HERMANN, ROCHET, POLLOSSON, ENSELME, WERTHEIMER, SARROUY,
BANSSILLON, DECHAUME, LACROIX

Professeurs :

MM. J. CIBERT	Clinique urologique
P. PONTIUS	Physique biologique (détaché à Beyrouth)
M. CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
F. PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
R. FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
P. CROIZAT	Clinique médicale C
P. MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
L. REVOL	Pharmacie galénique
H. PIGEAUD	Clinique obstétricale
J. BOURRET	Médecine du travail
M. LEVRAT	Clinique médicale A
R. SOHIER	Bactériologie, Virologie, Immunologie
G. NETIEN	Botanique et Cryptogamie
P. BERTRAND	Clinique chirurgicale C
A. BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
B. DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
L. ROCHE	Médecine légale et Déontologie
J. COUDERT	Parasitologie et Pathologie exotique
P. MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audiopho- nologie

MM. PAUFIQUE	Clinique Ophtalmologique
H. THIERS	Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie
J. BRUN	Clinique de Pneumophtisiologie
J. CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
M. DARGENT	Clinique carcinologique
M. BERGER (1)	Physique nucléaire appliquée à la Médecine
P. GIRARD	Clinique Neuro-Psychiatrique et d'Hygiène Mentale
M. GIRARD	Clinique Médicale D
M. LATARJET	Anatomie
R. PEYCELON	Clinique chirurgicale B
A. VACHON	Pathologie médicale
P. GALY	Physio-Pathologie des Voies respiratoires
J. PAPILLON	Radiologie
M. JEUNE	Clinique Médicale Infantile et Hygiène du Premier A
A. GONIN	Thérapeutique
P. MONNET	Clinique Médicale Infantile B
J. CHATONNET	Physiologie B
P. GUINET	Clinique Endocrinologique
H. COLLET (1)	Chimie Générale et Pharmaceutique
A. TRILLAT	Clinique de Chirurgie Orthopédique
Ch. FREIDEL	Clinique Stomatologique
J. MARION	Clinique de Chirurgie et d'Orthopédie Infantiles
J. DORCHE	Matière Médicale et Législation Pharmaceutique
L. MANSUY	Neurochirurgie
L. REVOL (1)	Hématologie
J. LECUIRE (1)	Neurochirurgie
H. LIARAS (1)	Clinique chirurgicale propédeutique
L. PERROT	Chimie
J.F. CIER	Physiologie A
J. PERRIN	Thérapeutique Chirurgicale et Chirurgie Opératoire
P. GOINARD (1)	Clinique Thérapeutique Chirurgicale et Chirurgie expérimentale
P. MICHAUD	Clinique de Chirurgie Cardiaque
M. PONT (1)	Séméiologie
J. TRAEGER	Clinique de néphrologie et maladies métaboliques
J. MATHIEU	Clinique Gynécologique
G. FAUCON	Biologie Médicale et Pharmacodynamie
A. BERTOYE	Clinique des Maladies Infectieuses
G. VIGNON	Hydrologie Thérapeutique, Climatologie et Ecologie Sociale
D. VINCENT	Biochimie appliquée
A. CIER	Pharmacodynamie
L. COLOBERT	Chimie Biologique et Médicale
P. MAGNIN	Physiologie et Pathologie obstétricales
J. THIVOLET	Hygiène et Action Sanitaire et Sociale
M. PLAUCHU (1)	Séméio et Médecine Générale
A. GUICHARD	Anatomie Pathologique

(1) Professeurs à titre personnel.

MM. J. FRANCILLON	Séméiologie Chirurgicale
C. GIROD	Histologie et Embryologie
X.....	Pathologie chirurgicale
X.....	Pathologie générale et expérimentale

Professeurs sans Chaire :

MM. E. ROMAN	Parasitologie
J. FEROLDI	Anatomie pathologique
R. MORET	Physique biologique
L. ODDOUX	Botanique et Cryptogamie
C. DESPIERRES	Médecine Générale
J.P. GARIN	Parasitologie
F. TOLOT	Médecine du travail
R. MALLEIN	Chimie analytique
E. PINET	Electro-Radiologie
D. COLOMB	Dermatologie
R. FRANCOIS	Médecine légale
F. LARBRE	Pédiatrie
M. COLIN	Médecine légale
J. GRAS	Chimie Biologique

Maîtres de Conférences Agrégés Titulaires

MM. R. CREYSSEL	Chimie biologique
J. GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
J. DESCOTES	Chirurgie générale
M. JOUVET	Pathologie expérimentale
R. MORNEX	Médecine générale
J.O. PEYRIN	Physique biologique
M. TOMMASI	Anatomie pathologique
P. BUFFARD	Electro-Radiologie
E. LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
Fr. de MOURGUES	Stomatologie
H. NAUSSAC	Maladies infectieuses
J. REBOUILLAT	Chirurgie générale
G. ROMAGNY	Pédiatrie
J.P. DELAHAYE	Médecine générale
R. DELEUZE	Anesthésiologie
M. GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
A. MICHEL	Anesthésiologie
R. LAMBERT	Médecine générale
D. FRIES	Médecine générale
R. GILLY	Pédiatrie
J. ROBERT	Médecine Générale
A. BOUCHET	Anatomie
M. BETHENOD	Pédiatrie

MM. D. GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
J.C. KALB	Pneumo-phtisiologie
J. SOUSTELLE	Chirurgie générale
J.J. VIALA	Médecine générale
P. VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
J.A. BERTRAND	Chimie biologique
G. MARET	Chirurgie générale
J. VIALIER-RAYNARD	Bactériologie
L.C. CHOLLAT	Electro-Radiologie
J. FLEURETTE	Bactériologie
R. FLANDROIS	Physiologie
P. MOREL	Hématologie
H. TERMET	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
A. FREDERICH	Pharmacologie
M. DAUDET	Chirurgie infantile
J. BRUNE	Médecine générale et Thérapeutique
R. LOMBARD-PLATET	Chirurgie générale
M. BOUVIER	Rhumatologie
F. FREYCON	Pédiatrie
C. LAPRAS	Neuro-chirurgie
M. PELLET	Physiologie
J. DUQUESNEL	Electro-Radiologie
H. DEJOUR	Orthopédie et Traumatologie
G. MOULIN	Dermato-Vénérologie
M. PERRIN-FAYOLLE	Pneumo-phtisiologie
P. PALIARD	Médecine générale et Thérapeutique
A. MORGON	Oto-Rhino-Laryngologie
M. PAUPERT-RAVAULT	Ophthalmologie
J. MÖTIN	Anesthésiologie
J. PASQUIER	Médecine générale et Thérapeutique
J.L. VAUZELLE	Anatomie pathologique
J.C. CZYBA	Histologie et Embryologie
M. CABANAC	Physiologie
R. TOURAINE	Pneumo-phtisiologie
A. BEL	Médecine générale et Thérapeutique
F. CHARVET	Gynécologie-Obstétrique
M. MAYER	Cancérologie
G. BRAILLON	Anatomie et Chirurgie générale
H. VILLIERS	Chirurgie générale
P. LOUISOT	Chimie biologique et Chimie des Explorations fonctionnelles
J. COURJON	Neuro-Psychiatrie

Maîtres de Conférences Agrégés Stagiaires

MM. J. FAVRE-GILLY	Hématologie
G. RIFFAT	Hygiène
M. ROLLET	Pharmacie galénique
C. BIZOLLON	Physique

MM	A. NOTTER	Gynécologie ob-tétricale
	M. DUMONT	Ob-tétrique
	B. SCHOTT	Neuro-psychiatrie
	M. DEVIC	Médecine générale
	R. HUCONNIER	Ophtalmologie
	G. ALLEGRE	Neuro-chirurgie
	A. GARDE	Médecine générale
	R. FAYSSE	Orthopédie
	J. GAILLARD	Oto-Rhino-Laryngologie
	A. PERRIN	Médecine générale
	J. NORMAND	Médecine générale
	A. MOUNIER-KUHN	Chirurgie générale
	J. L. CHASSARD	Electro-radiologie
	R. GARMIER	Ob-tétrique
	P. DUMAS	Stomatologie
	J. SCHNEPP	Orthopédie
	G. NOEL	Médecine générale

-oOo-

Examineurs de la Thèse :

- Président : M. Le Professeur P. GUINET

- Assesseurs : MM. J. P. DELAHAYE

R. MORNEX

M. PELLET

A MES PARENTS et à MA GRAND-MERE,

A MES FRERES et à MES BELLES-SOEURS,

A MES PETITS NEVEUX, Philippe et David,

A MA NIECE, Myriam,

A TOUTE MA FAMILLE,

A TOUS MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur P. GUINET,

Professeur de Clinique Endocrinologique.

Nous sommes très sensible au grand honneur qu'il nous fait et à la confiance qu'il nous témoigne en acceptant la Présidence de notre Jury de Thèse. Nous connaissons son souci de perfection et sa rigueur de raisonnement.

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre profond respect et le témoignage de notre respectueuse admiration.

A NOS JUGES,

Monsieur le Professeur Agrégé MORNEX,

Nous le remercions de nous avoir confié ce travail concernant un sujet qui lui est cher. Il nous a toujours accueilli avec bienveillance et sympathie. Ses conseils et ses encouragements nous ont été précieux. Nous espérons ne pas le décevoir. Nous l'assurons de toute notre gratitude et de toute notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé DELAHAYE,

Il nous a accueilli avec amabilité et nous lui sommes très reconnaissant d'avoir accepté de juger notre travail.

Monsieur le Professeur Agrégé PELLET,

Nous le remercions de nous faire l'honneur de siéger parmi nos juges. Nous lui sommes reconnaissant de la façon bienveillante avec laquelle il nous a accueilli et a accepté d'examiner ce travail.

A Monsieur le Médecin-Général-Inspecteur BORON,

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce,
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes.

A Monsieur le Médecin-Colonel GROSSETETE,

Bactériologiste des Hôpitaux des Armées,
Médecin Chef de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes.

A Monsieur le Médecin-Commandant SEPETJIAN,

Directeur du Bureau des Etudes à
L'Ecole du Service de Santé Militaire.

En reconnaissance de l'aide et du soutien qu'ils nous
ont apportés dans les moments difficiles.

A NOS MAITRES

DE LA FACULTE DE MEDECINE DE LYON,

DES HOPITAUX CIVILS,

DE L'HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION DESGENETTES.

En particulier à :

Monsieur le Médecin-Lieutenant-Colonel FELIX,
Professeur Agrégé du Val-de-Grâce,
Chef du Service de Médecine de l'Hôpital Desgenettes,

En reconnaissance du soutien qu'il nous a apporté et
de la confiance qu'il nous a accordée pendant un semes-
tre passé dans son Service.

Monsieur le Médecin-Colonel BONNET,
Bactériologiste des Hôpitaux des Armées,

Monsieur le Médecin-Colonel FREYRRIA,

Monsieur le Médecin-Commandant RAMEL,
Neuro-psychiatre des Hôpitaux des Armées,

Monsieur le Médecin-Commandant BOURREL DE LA RONCIERE,
Assistant des Hôpitaux des Armées,

Messieurs les Médecins-Capitaines LACOSTE, MURISSON, MEDARD, MEAUX.

A TOUS NOS CAMARADES DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE.

LE TEST A LA TYRAMINE

DANS LE DIAGNOSTIC DU PHEOCHROMOCYTOME

P L A N

- <u>INTRODUCTION</u>	page 1
- <u>Première Partie</u>	
Chapitre I SYSTEME CHROMAFFINE & STRUCTURES PRODUISANT DES CATECHOLAMINES	3
Chapitre II PHEOCHROMOCYTOME & CATECHOLAMINES	14
Chapitre III LES TESTS PHARMACO-DYNAMIQUES DANS LE DIAGNOSTIC DU PHEOCHROMOCYTOME	18
- <u>Deuxième Partie : LE TEST A LA TYRAMINE</u>	
Chapitre I EXPERIENCES ANTERIEURES	26
Chapitre II EXPERIMENTATION PERSONNELLE	30
Annexe I OBSERVATIONS DES PHEOCHROMOCYTOMES	36
Annexe II TABLEAUX DE L'ENSEMBLE DES RESULTATS	47
- <u>CONCLUSIONS</u>	50
- <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	52

INTRODUCTION

La qualité et la quantité des connaissances récentes acquises grâce à l'évolution des techniques d'études physiologiques et biochimiques nous conduisent actuellement à modifier certaines notions antérieurement admises sur la physiologie et la physiopathologie médullo-surrénaliennes ainsi qu'à élargir le domaine et l'importance relative des formations élaborant des catécholamines.

Quant aux fonctions de médiateur hormonal et humoral de ces amines, produites par certaines structures du système de corrélation neuro-endocriniennes, l'essor de la biochimie et de la psychopharmacologie actuelles suffit à montrer tout l'intérêt que suscitent aujourd'hui les travaux poursuivis dans ce domaine.

La quantité et la diversité des notions anciennes et nouvelles acquises sur les catécholamines, de même que leur caractère souvent hypothétique, bien que certains points soient parfaitement établis, rend difficile une étude exhaustive de ce secteur des connaissances médicales, étude hors de propos ici, d'autant plus qu'existent sur ce sujet de nombreuses revues générales.

Cependant, il semble absolument nécessaire de faire quelques rappels succincts sur l'origine, la nature et les fonctions des structures produisant des catécholamines et, plus particulièrement, des éléments dont la connaissance est nécessaire pour bien situer et montrer la nature et l'intérêt de telle ou telle technique d'investigation proposée.

On sait, par ailleurs, que la physiologie et la pathologie des systèmes de corrélations neuro-endocriniennes sont très variées, multiples, touchant à de nombreux domaines. L'origine embryologique, la situation anatomique et les fonctions remplies expliquent ces particularités qui, dans le cas des catécholamines, sont révélées par le caractère quasi ubiquitaire des actions de ces substances médiatrices.

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE I

SYSTEME CHROMAFFINE & STRUCTURES PRODUISANT DES CATECHOLAMINES

A.- ORIGINE EMBRYOLOGIQUE

Les éléments du système chromaffine (KOHN) [essentiellement médullo-surrénales et "paraganglions", parce que développés et situés au voisinage des ganglions sympathiques (KOHN 1902)] constituent un système histophysiologique issu de la crête neurale latérale du tube neural primitif, d'où naissent et migrent des cellules : les sympathogonies, qui subissent ensuite une double évolution : les unes, ou sympathoblastes, vont constituer les chaînes ganglionnaires du système neuro-végétatif sympathique, les autres, ou phéochromoblastes, bien que restant au contact des ganglions sympathiques, se différencient dans le sens sécrétoire et vont constituer des groupements cellulaires de plus ou moins grande importance [le plus important étant l'organe de ZUCKERKANDL de la bifurcation aortique]. Ces groupements vont ensuite régresser (l'organe de ZUCKERKANDL disparaît presque totalement dès les deux premières années de la vie) contrairement à ceux qui se trouvent en rapport avec les formations issues de l'épithélium coelomique comme les ébauches du cortex surrénal, et qui donnent à ce niveau la partie médullaire des surrénales, elle-même en liaison étroite avec le système sympathique par le nerf grand splanchnique, lui-même relié aux centres neuro-végétatifs médullaires ortho-sympathiques subordonnés au centre adrénalino-sécréteur bulbaire, lui-même relié à l'hypothalamus, formation connectée à un grand nombre d'autres formations cérébrales et médullaires.

Ainsi, la topographie du système neuro-végétatif indique celle du siège possible des tumeurs développées à partir du tissu chromaffine.

B.- HISTOCHIMIE

Le sang efférent des médullo-surrénales et les extraits de tumeurs ont la propriété de brunir sous l'action du $\text{Cl}_6 \text{Fe}_2$ (perchlorure de fer) [VULPIAN, 1856]. Mais plus intéressante est la propriété des tissus paraganglionnaires de brunir sous les sels de chrome (tel le bichromate

de potassium) [HENLE, 1866 "réaction chromaffine"], d'où le nom de chromaffine donné au système tissulaire possédant cette propriété dont on sait (GERARD, CORDIER, LISON - 1930 - réf. bibl. 21) qu'elle est due à la présence d'adrénaline oxydée mais n'est pas spécifique car étendue à toute molécule comportant un groupement ortho-diphénolique. La notion de système chromaffine est donc née de l'emploi d'une technique histochimique particulière.

Actuellement existent des cartes de la répartition tissulaire des diverses catécholamines indiquant, en fonction de l'espèce animale et de divers critères (âge, sexe, etc..) ses variations. Ainsi l'adrénaline se trouve surtout dans la médullo-surrénale, la noradrénaline dans l'hypothalamus et les terminaisons post-ganglionnaires sympathiques, la dopamine dans le noyau caudé. Tous les tissus à innervation sympathique contiennent des catécholamines. Les tissus non innervés en sont dépourvus (placenta).

Ce n'est que récemment et à l'aide d'une technique histochimique très spécifique et sensible, basée sur la fluorescence des produits d'oxydation des catécholamines et de la sérotonine que FALK, HILLARP et CARLSSON ont pu localiser ces amines dans les cellules des différentes structures cérébrales constituant ainsi une véritable anatomie biochimique du cerveau.

L'observation microscopique des cellules chromaffines avait montré l'existence de granulations cytoplasmiques que des techniques de centrifugation (différentielle [BLASCHKO & WELCH, réf. bibl. 6] puis en gradient de saccharose [BLASCHKO - 1956, réf. bibl. 5 et HILLARP - 1959, réf. bibl. 28]) ont permis d'isoler des autres constituants cellulaires tels les mitochondries. C'est de l'étude de la structure et de la composition de ces "granules spécifiques" qu'ont été acquises les notions nouvelles sur le métabolisme et la physiologie des catécholamines. Ces granules sont constitués par des particules sphériques de 500 à 600 Å limités par une membrane de 30 à 100 Å perméable aux ions métalliques, au sucre et aux catécholamines, imperméable aux protéines, granules au centre desquels se trouvent des particules de 175 à 200 Å, de signification encore inconnue (réf. bibl. 66). La composition chimique des granules est la suivante : (réf. bibl. 28)

- catécholamines	6,7 %	
- eau	68,5 %	
- protéines	11,5 %	
- lipides	7 %	
- nucléotides d'Adénine	4,5 %	dont 77 % sous forme d'ATP représentant 9 % du poids sec des granules.

PHILIPPU & SCHUMANN (réf. bibl. 48) y ont ajouté la présence de 31,3 μ g/mg de RNA, de même que du Ca^{++} et du Mg^{++} .

Ce court aperçu embryologique et le rappel de l'évolution des connaissances histo-chimiques nous conduisent à envisager à présent quelques éléments sur le métabolisme et la physiologie des catécholamines.

C. - METABOLISME DES CATECHOLAMINES

Le métabolisme des catécholamines, contrairement à leur physiologie, est de connaissance assez récente et encore incomplète. La biosynthèse des catécholamines a surtout été étudiée dans la médullo-surrénale, mais elle se réalise dans toutes les structures chromaffines.

Les quatre étapes entre la tyrosine et l'adrénaline du schéma que proposait BLASCHKO en 1939, à la suite des travaux de HOLTZ, sont à présent démontrées grâce à l'utilisation de précurseurs marqués, soit injectés à l'animal, soit mis en incubation avec le substrat tissulaire et par l'utilisation d'inhibiteurs enzymatiques bloquant sélectivement l'une des étapes avec accumulation du métabolite intermédiaire alors identifiable et dosable.

Chaque étape nécessite l'action de systèmes enzymatiques actuellement bien étudiés pour la plupart.

Des voies annexes de la synthèse (réf. bibl. 2), insoupçonnables auparavant, ont été découvertes par l'emploi des inhibiteurs enzymatiques démasquant, chez certaines espèces, des métabolites capables de représenter des précurseurs éventuels (ainsi la tyramine, l'octopamine, le P. Sympathol, l'épinine).

Anabolisme

La voie principale est la suivante :

Le point de départ de la biosynthèse peut être la phénylalanine, acide aminé indispensable pour l'homme mais non nécessaire à la synthèse des catécholamines qui est normale chez les sujets dépourvus de phénylalanine-hydroxylase (Idiots phénylpyruviques), enzyme d'hydroxylation en

3 de la phénylalanine, découverte dans le foie (UDENFRIED & COOPER), inhibée par les anti-foliques. La tyrosine alimentaire suffit en fait à assurer la première étape de la synthèse qui comporte successivement :

- 1) L'Hydroxylation en C4 de la tyrosine, ainsi transformée en DOPA (ou 3-4 dihydroxyphénylalanine) par la tyrosine-hydroxylase décelée dans la médullo-surrénale, étudiée par NAGATSU, LEVITT & UDENFRIED (réf. bibl. 46), inhibée par les dopacétamides (réf. bibl. 11) et par l'alphaméthyltyrosine (α -CH₃ - tyrosine, CORRODI réf. bibl. 15).
- 2) Décarboxylation de la copule alanine de la DOPA conduisant à la dopamine et réalisée par la dopadécarboxylase, non spécifique, présente dans de nombreux tissus.
- 3) Hydroxylation sur le carbone β de la chaîne latérale de la DOPA transformée en noradrénaline sous l'action de la dopamine-bêta-hydroxylase qui semble essentielle pour le métabolisme des catécholamines et se trouve dans tous les tissus à innervation sympathique. La tyramine et de nombreuses autres substances peuvent entrer en compétition avec la dopamine.
- 4) Méthylation de la noradrénaline sur l'amine, en bout de chaîne latérale, conduisant à l'adrénaline, réaction catalysée par la phényléthanolamine- N méthyltransférase localisée essentiellement dans la médullo-surrénale (traces dans la région moyenne du cerveau et dans le coeur du lapin).

Le donneur de méthyl est la S-adénosyl-méthionine issue de l'activation de la méthionine en un composé sulfonium par l'ATP, en présence de Mg⁺⁺. La proximité du soufre positif rend le méthyl très mobilisable. Cet enzyme peut méthyler la plupart des dérivés de la phényléthandamine mais n'attaque pas les phényl-éthyl-amines telle la DOPA par exemple (AXELROD). La médullo-surrénalectomie bilatérale fait baisser l'adrénalinurie sans modifier la nor-adrénalinurie, ceci confirme le fait que la médullo-surrénale est le lieu de prédilection pour la synthèse de l'adrénaline. L'énervation fait baisser la vitesse de synthèse (réf. bibl. 31).

Il y a autant de noradrénaline synthétisée dans le tissu cérébral en une journée que dans tous les autres tissus réunis. La dopamine doit être considérée aujourd'hui comme assurant des fonctions de médiateur et de modulateur dans les structures extra-pyramidales et non de simple métabolite intermédiaire du métabolisme des catécholamines (CARLSSON & Coll.).

Lieux de synthèse :

En ce qui concerne la détermination précise des lieux de synthèse, ceux-ci se déduisent de la topographie des enzymes nécessaires, toute enzyme étant de nature protéique, d'action spécifique et localisée dans certaines structures cellulaires, capables d'adaptation aux substrats qui leur sont apportés par le sang sur les lieux de synthèse. Les catécholamines ainsi obtenues sont soit stockées, soit utilisées de façon physiologique et subissent ensuite une inactivation et une dégradation dont la connaissance est récente et incomplète.

Catabolisme

Oxydation :

L'inactivation par oxydation de l'adrénaline en adrénochrome se réalise très rapidement in vitro (GREEN & RICHTER, 1937) ; le faible taux urinaire de cette substance et les expériences de perfusion d'adrénaline marquée non retrouvée sous la forme d'adrénochrome urinaire ont infirmé cette hypothèse, bien que la cytochromoxydase soit très répandue dans l'organisme.

Désamination :

La M.A.O. (mono-amino-oxydase), découverte par BLASCHKO, est une enzyme très répandue dans l'organisme ; l'utilisation d'inhibiteurs enzymatiques (IMAO ici [type Iproniazide] par ZELLER & Coll. réf. bibl. 67) a permis de confirmer l'existence d'un processus de désamination oxydative invoqué auparavant par BLASCHKO, RICHTER & SCHLOSSMANN, mais la faible quantité de métabolites urinaires obtenus par cette voie et l'existence en plus grande quantité d'autres composés eux oxyméthylés (Métadrénaline, VMA essentiellement, de même que la découverte d'acide 3-méthoxy 4-hydroxymandélique (VMA) par ARMSTRONG & Coll. (réf. bibl. 1) en très grande quantité -100 fois plus que de noradrénaline libre- dans les urines de malades atteints de phéochromocytome suggèrent à ces auteurs une filiation entre ce composé et les catécholamines par oxyméthylation.

Oxyméthylation :

Cette réaction est catalysée par la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) purifiée par AXELROD (réf.bibl. 4) qui avait déjà décelé deux métabolites O-méthylés (la normétadrénaline et la métadrénaline) et a démontré que chez les rongeurs l'adrénaline et la noradrénaline sont dégradées par méthylation par la COMT, suivie de désamination par la MAO (1957).

Conjugaison :

Il faut signaler la possibilité de ce troisième processus. Chez l'homme, il s'agit de sulfoconjugaison, dont le rôle est d'ailleurs minime, en conditions physiologiques.

En ce qui concerne l'importance relative de ces divers processus, on pense aujourd'hui que l'O-méthylation est le processus essentiel pour les amines circulantes (AXELROD) alors que la désamination est essentielle et première pour les catécholamines tissulaires et cérébrales plus spécialement (KOPIN & GORDON, réf. bibl. 36). L'augmentation du taux urinaire de l'adrénaline et de la noradrénaline chez le cirrhotique souligne l'importance du foie dans ce catabolisme.

La liste des métabolites urinaires des catécholamines s'est allongée par l'emploi de composés marqués. La perfusion d'adrénaline tritiée (0,3 μ g/kg/mm) réalisée par LA BROSSE, AXELROD & KOPIN (réf. bibl. 38) en 1961 montre l'importance quantitative relative de cinq composés essentiels, en 24 heures :

- Adrénaline 6,8 %
- Métadrénaline 40,7 %
- VMA 42 %
- Hydroxyméthoxyphénylglycol ... 7 %
- Acide dihydroxymandélique ... 1,6 %.

Il résulte que seulement 5 % des amines sont excrétées telles qu'elles et que presque toute la production hormonale est catabolisée par désamination et O-méthylation dans les conditions physiologiques et peut-être par conjugaison lorsque ces mécanismes sont submergés.

De même, le processus de fixation tissulaire joue un rôle important dans l'inactivation immédiate, mais en économisant le neuro-transmetteur (IVERSEN, réf. bibl. 33) l'intensité de ce phénomène a pu être démontrée grâce à l'emploi d'agents pharmacodynamiques bloquant les effets de la M.A.O., et de la C.O.M.T., alors que les effets des catécholamines se trouvent paradoxalement peu augmentés (CROUT, réf. bibl. 16). Le cœur isolé et perfusé inactive par fixation deux fois plus de catécholamines que par catabolisme (KOPIN, réf. bibl. 37).

Tous ces faits suffisent à montrer que le métabolisme des catécholamines est complexe et fait appel à de nombreux mécanismes auxquels l'organisme a recours en fonction des circonstances.

D.- ELEMENTS DE PHYSIOLOGIE DU SYSTEME CHROMAFFINE

Nous n'envisageons ici que le rappel d'éléments en relation étroite avec notre sujet. Nous avons rappelé plus haut la situation bien particulière dans l'organisme du système de corrélations neuro-endocriniennes, dont

Le système chromaffine est un des éléments. Les expériences d'énervation de la glande médullo-surrénale, par exemple, montrent l'étroite dépendance de celle-ci avec le système orthosympathique : la vitesse des synthèses s'en trouve diminuée (HÖKFELT, réf. bibl. 31) au niveau des tissus, l'énervation sympathique diminue la fixation tissulaire hormonale et, par là, l'inactivation, d'où potentialisation des effets au niveau des organes éternés. Les expériences d'ablation partielle des éléments du système chromaffine montrent que l'organisme peut continuer à fonctionner sans eux. Les sympathectomies partielles plus ou moins étendues, les médullo-surrénalectomies bilatérales, les destructions des centres sympathiques médullaires laissent persister de façon plus ou moins correcte les grandes fonctions de l'organisme (nutrition générale [digestion, absorption, circulation, respiration, excrétion], relation, reproduction ; les autres fonctions de corrélations basales continuent à être assurées par l'ensemble des formations neuro-endocriniennes restantes, multiples, centrales et périphériques). Mais dans les médullectomies par exemple, l'adaptation adéquate et fine, lors de circonstances plus ou moins critiques, adaptation nécessitant la mise en jeu simultanée et coordonnée des mécanismes de lutte et de défense contre les stimulus nociceptifs (agressions diverses : physiques, chimiques, psychiques...), fait défaut. La substance médullaire surrénale n'est pas nécessaire à la vie, mais sa suppression rend celle-ci bien précaire dans les conditions habituelles.

L'étroite subordination du système chromaffine au système nerveux végétatif puis de celui-ci au système nerveux central explique que sa physiologie comprend à la fois les caractères des fonctions de ces systèmes associés aux siennes.

Les catécholamines, une fois élaborées, vont être sécrétées en vue d'actions spécifiques et en partie fixées par les tissus, soit mises en réserve (stockage), soit enfin catabolisées, puis éliminées de l'organisme. Elles sont, pour leur plus grande part, utilisées afin d'assurer le fonctionnement de l'économie en conditions basales (sécrétion basale, actuellement démontrée grâce aux techniques fines de dosage).

Le taux physiologique de sécrétion a été donné par HOUSSAY, par kilogramme de poids corporel et par minute :

- Adrénaline $0,04 \mu \text{ g/kg/mn}$
- Nor adrénaline $0,005 \mu \text{ g/kg/mn}$,

soit 6 à 10 mg de catécholamines sécrétées par jour (réf. bibl. 44).

La noradrénaline produite par la médullo-surrénale ne représente que 10 % de la sécrétion totale de cette hormone. Une autre partie (faible en regard

de la production et du renouvellement constant, quotidien) est stockée, en vue d'augmenter les possibilités de l'organisme lors de circonstances exceptionnelles, probablement déjà rencontrées souvent dans l'évolution phylogénique et qui ont abouti à l'invention de ce dispositif de stockage

Mais si la nature des fonctions assurées par l'ensemble des systèmes parasympathiques et sympathiques est évidente à saisir, par contre le détail des mécanismes physiologiques de base n'est que de connaissance partielle et de nombreuses controverses règnent encore entre les physiologistes au sujet des modalités sécrétoires par exemple.

L'orientation des recherches actuelles, afin de préciser le mécanisme des fonctions de médiateur de la transmission synaptique périphérique ou de modulateur de la transmission nerveuse dans les synapses centrales remplies par chaque amine, montre toute l'actualité et l'étendue de tels problèmes.

Le problème du stockage des catécholamines demeure le point le plus important en ce qui concerne notre sujet.

Stockage des catécholamines

Les méthodes isotopiques et les études histochimiques et historadiographiques (SAMORAJSKI, réf. bibl. 54) renseignent sur le siège anatomique et la cinétique du stockage. La médullo-surrénale, les muscles, le coeur, la rate, le foie sont des lieux de prédilection pour ce stockage, ainsi que tous les tissus à innervation sympathique.

Nous savons, depuis HILLAP (1959, réf. bibl. 28), qu'il est localisé aux granules spécifiques dont la structure a été donnée lors du rappel histochimique. La présence en grande quantité d'ATP dans les granules (rapport molaire de 4/1 avec les catécholamines réf. bibl. 5) a conduit à envisager son rôle à ce sujet : à pH 4, l'ATP présente 4 hydroxyles ionisés alors qu'à ce mêmes pH, adrénaline et noradrénaline sont cations univalents Adr^+ et N-Adr^+ .

Le complexe électrochimique formé est neutre, stabilisé soit par des lipoprotéines (réf. bibl. 30), soit par des protéines hydrosolubles. Il est soluble dans l'eau, diffusible à travers la membrane granulaire. Mais ce n'est certainement pas la seule forme de stockage, car il existe un excès d'amines par rapport au nombre de molécules d'A.T.P. (HILLAP, 1960, réf. bibl. 29).

KIRSHNER (réf. bibl. 34) montre que, par lyse osmotique, on ne peut extraire que 80 % des granules médullaires. En ce qui concerne les 20 % restants, une partie de ceux-ci constituerait une fraction insoluble fixée sur des lipides ou des lipotrotéines, comme l'admet STJARNE. Il semble aussi exister une certaine quantité de catécholamines cytoplasmiques libres de même qu'une autre partie liée au RNA granulaire (PHILIPPU & SCHUMANN, 1963, réf. bibl. 48). Le calcium (Ca^{++}) et le magnésium (Mg^{++}) semblent utiles au stockage (BOROWITZ, réf. bibl. 7). Le stockage est diminué par la dénervation.

La spécificité des granules pour chaque hormone semble démontrée par le couplage des études de microscopie électronique et d'histochimie : les cellules hyalochromes de la médullo-surrénale renferment des granules nombreux et dispersés, réduisant le chromate-bichromate et contiennent de l'adrénaline, et sont situées au contact des veines. Les cellules rhagiochromes renferment des granules gros et réfringents, réduisant le chromate-bichromate et l'iodate de potassium ; ils contiennent de la nor-adrénaline et se trouvent dans les territoires à irrigation artérielle. Mais, pour MICHEL-BECHET (réf. bibl. 43), il ne s'agirait là que de modulations morphofonctionnelles d'un même type de cellules.

Le problème de la dualité fonctionnelle n'est pas résolu, mais la sécrétion sélective sous l'action d'agents libérateurs particuliers semble le meilleur argument actuel en sa faveur. C'est de même sur l'action plus ou moins spécifique d'inhibition sélective de la déplétion des stocks qu'est apparue la notion actuelle de l'existence de plusieurs pools de catécholamines fixées dans les granules.

En 1961, TRENDELENBURG (réf. bibl. 62) pense à l'existence de deux pools, l'un étant libérable par la tyramine et la stimulation nerveuse, l'autre, plus important, répondant à la réserpine et alimentant le premier. En 1964, KOPIN (réf. bibl. 35) en décrit quatre. L'un d'eux serait localisé dans l'axone donc extraneuronal et loin des extrémités de la fibre nerveuse. Ce pool serait accessible à la tyramine et réserpino-résistant. Les trois autres pools "intra-neuronaux" localisés aux neurofibrilles se distinguent par leurs réponses : le premier à la tyramine, le second à la réserpine, le troisième à la stimulation nerveuse, résiste à la réserpine et à la tyramine. Ce pool situé dans la membrane des extrémités nerveuses serait, d'après STJARNE (réf. bibl. 58) le "pool transmetteur" libérant le neuro-transmetteur adrénérique, pool qui serait alimenté par les trois autres.

La libération ou la captation des amines dépendrait de l'état de polarisation de la membrane axonale et assurerait une limitation de la sécrétion neuro-hormonale.

Rôle du stockage

Les études auto-radiographiques et les dosages après injection de composés marqués montrent l'existence d'un renouvellement important, rapide et continu des catécholamines endogènes, exogènes et des précurseurs, ainsi qu'une fixation aussi bien des produits injectés que sécrétés. La rotation se fait dix fois plus vite dans les granules sympathiques que dans ceux de la médullosurrénale (STJARNE, réf. Bibl. 57). La captation, puis la fixation des amines n'assurent pas qu'un rôle de mise en réserve, d'ailleurs minime comparé à la production et à la consommation quotidienne d'amines, mais jouent surtout un grand rôle dans l'inactivation de l'action hormonale sans qu'il y ait destruction des amines (protégées ainsi de l'action de la M.A.O.), d'où économie de neuro-transmetteur (IVERSEN, réf. bibl. 33). Ce rôle de volant de régulation métabolique et physiologique est essentiel à connaître. La médullosurrénale, par exemple, après injection de 25 mg/kg d'H³ noradrénaline en recèle 150 mμg/g dans les deux minutes suivantes (réf. bibl. 44). Les muscles sont les tissus les moins avides (0,031 à 0,114 μg/g dont 10 % en adrénaline).

Effet de la tyramine

Lorsqu'on administre la tyramine par voie orale ou parentérale, elle produit une élévation de la TA.

La tyramine est classée parmi les agents sympathico-mimétiques d'action indirecte (BURN & RAND, réf. bibl. 9). Ses propriétés découlent directement de ses effets de mobilisation des stocks périphériques de catécholamines. La démonstration est apportée par STJARNE (1961 - réf. bibl. 56), qui enregistre une augmentation de la noradrénaline dans le sang veineux splénique, alors que la plupart des expérimentateurs n'avaient pas pu déceler d'augmentation dans le sang des veines surrénales. D'autres auteurs ont montré que la tyramine et les autres amines d'action indirecte provoquent une élévation importante du taux de noradrénaline dans le sang efférent de différents organes (réf. bibl. 42 - 14). Mais ceci est beaucoup plus net une demi-heure à une heure après injection de H³-noradrénaline, alors que 48 heures après une fraction seulement du matériel radio-actif est déplaçable (POTTER & Coll. in AXELROD - réf. bibl. 49). La libération du neuro-transmetteur rend compte de l'action hypertensive de la tyramine, alors que l'abaissement avec le temps de la partie libérable du matériel injecté et fixé explique l'effet de tachyphylaxie (réf. bibl. 3) : des doses répétées de tyramine sont suivies d'effet de moins en moins nets, à moins que l'on ne restaure les stocks par une perfusion de noradrénaline (POTTER & Coll. in AXELROD, réf. bibl. 49).

Par ailleurs, CARLSSON & Coll. (réf. bibl. 13) ont été les premiers à montrer

que, chez les animaux dont les stocks ont été vidés par la réserpine, la sensibilité à la tyramine est diminuée. Ce que BURN & RAND (réf. Bibl. 10) ont confirmé. Ces auteurs ont émis l'hypothèse que la tyramine produit ses effets par libération de la noradrénaline stockée à la périphérie et par substitution à elle sur les lieux de stockage probablement par liaison avec l'A.T.P. (réf. bibl. 12).

Le mécanisme du déplacement reste cependant inconnu. Selon IVERSEN (1967), il s'agirait d'un effet de masse équimoléculaire. Le transfert de la tyramine serait inhibé par la cocaïne (FURCHGOTT & Coll. 1963, réf. bibl. 20). En outre, il semble que la tyramine ne limite pas son intervention au déplacement des catécholamines. Elle bloque aussi le retour des molécules d'amine vers le stockage (HERTTING & Coll., réf. bibl. 27) et, par conséquent, la neutralisation (LINDMAR & MUSCHOLL, 1965, réf. bibl. 41), d'où augmentation des effets sur les sites récepteurs (réf. bibl. 42-41) des tissus cardio-vasculaires, donnant la réponse pressive observée car ici, contrairement à ce qui se passe avec la réserpine, l'amine échappe à la destruction par la M.A.O.

La localisation de ces phénomènes aux extrémités sympathiques a été démontrée par POTTER (réf. bibl. 49) & Coll. qui ont ainsi confirmé l'opinion de WEINER (réf. bibl. 65) à ce sujet.

Au total, l'effet sympathicomimétique de la tyramine est en rapport avec le déplacement des stocks tissulaires de noradrénaline. Il est alors permis de penser que cet effet sera d'autant plus grand que les stocks seront plus importants.

CHAPITRE II

PHEOCHROMOCYTOME ET CATECHOLAMINES

Les phéochromocytomes (brun, couleur, cellule), ainsi nommés car leur tissu possède la propriété de brunir sous l'effet de certains agents chimiques (sels de chrome, réaction classique depuis HENLE des cellules chromaffines), doivent être considérés aujourd'hui, ainsi que le suggère GREENHOUSE (réf. bibl. 23), comme appartenant au groupe des dysplasies neurectodermiques. Plaident en faveur de cette thèse, l'origine embryologique du système chromaffine, la fréquence de l'association pathologique à d'autres dysplasies neurectodermiques (méningiome, néoformations nerveuses de la maladie de RECKLINGHAUSEN, mégacolon congénital, dont on sait qu'il dépend de l'absence des cellules nerveuses ganglionnaires des plexus de MEISSNER et d'AUERBACH intrapariétaux de la zone rectocolique sous-jacente), à des tumeurs thyroïdiennes.

Histologiquement, ROUJEAU & Coll. ont signalé la présence de sympathoblastes différenciés au sein d'un phéochromocytome. Enfin, VOORHESS & GARDNER (réf. bibl. 63) notent la fréquence d'un taux élevé de catécholamines dans les neuroblastomes de l'enfant, en l'absence de phéochromocytome. Cet ensemble d'associations pathologiques et le caractère familial de certains phéochromocytomes font penser qu'il s'agit peut-être d'une affection héréditaire.

Au point de vue nosologique, le phéochromocytome, dans la forme typique se manifestant par des accès d'hypertension artérielle paroxystique, représente une étiologie rare d'hypertension artérielle : 2 à 3 % (réf. bibl. 53), mais ces formes typiques ne représentent que 20 % de l'ensemble des formes observées. Les 80 % restants sont représentés par des formes frustres, incomplètes, atypiques et plus particulièrement la forme hypertension artérielle permanente d'emblée ou secondaire, succédant à une forme typique non diagnostiquée. HERMANN & MORNEX (réf. bibl. 26) estiment à 2/3 la proportion d'hypertensions permanentes et à 1/3 celle des paroxystiques. Mais le fait que le phéochromocytome représente une forme curable d'hypertension artérielle implique que tout malade qui présente un signe ou un symptôme caractéristique de cette maladie doit être très soigneusement examiné.

Le grand polymorphisme anatomo-clinique de la maladie exige la mise en oeuvre d'une mosaïque de moyens diagnostiques dont le choix de l'un ou l'autre sera

orienté par la forme soupçonnée, les risques du procédé et la valeur des informations qu'on est en mesure d'attendre d'eux.

Les diagnostics cliniques et radiologiques sont souvent impossibles (phéochromocytomes non expansifs, de siège inaccessible, etc..). De toute façon, et quel que soit le résultat de ces procédés, le recours aux techniques physico-chimiques et biologiques est nécessaire pour affirmer la nature de la tumeur. Mais, malgré la qualité de ces techniques, le diagnostic reste difficile du fait des caractères du métabolisme et des modalités sécrétoires des tumeurs.

La valeur des dosages intra-tumoraux, étant donné les circonstances de prélèvement, montre que le taux des catécholamines est parfois aussi élevé dans les surrénales normales que dans les phéochromocytomes. Ces taux sont très variables entre 0,2 mg/g de tumeur et 15 mg/g.

Les études destinées à apprécier la proportion relative d'adrénaline et de noradrénaline montrent que celle-ci ne diffère pas essentiellement selon la localisation des tumeurs, mais que l'adrénaline est toujours en moindre proportion, ce qui, pour la médullo-surrénale, est l'inverse des conditions physiologiques.

La liste des autres substances dosées jusqu'alors y montre la présence de la plupart des précurseurs et des métabolites dans des proportions très variables en fonction du type de tumeur ainsi que des conditions de prélèvement.

METABOLISME DES CATECHOLAMINES DANS LE PHEOCHROMOCYTOME

Nous avons rapporté plus haut qu'en conditions physiologiques, l'élimination urinaire des catécholamines s'accompagne d'une quantité importante de leurs dérivés 3-O-méthylés ; il convient de préciser qu'il existe des rapports à peu près fixes entre ces catécholamines et les métabolites accompagnateurs (GOODALL, réf. bibl. 22 & LABROSSE, ref. bibl. 38).

Les variations du "turn over" intratumoral sont très importantes mais permettent cependant à CROUT & SJOERDSMA (réf. bibl. 16) de séparer les tumeurs en deux groupes :

- Les phéochromocytomes bénins, de taille importante, à turn over lent, qui métabolisent leurs produits de sécrétion et pour lesquels l'élimi-

nation quotidienne représente environ le dixième du contenu tumoral. Ces tumeurs sécrètent de l'adrénaline ou de la noradrénaline, ou une seule des deux. L'augmentation simultanée des dérivés 3-O-méthylés correspondants est souvent associée ; dans ce cas, le dosage de l'acide 3-méthoxy- 4 hydroxymandélique ou acide vanyl mandélique (VMA) par exemple, ne fait que confirmer celui des catécholamines. Mais il existe des cas particuliers où l'atteinte des systèmes enzymatiques essentiels (Catéchol - O - méthyltransférase, Mono-amino-oxydase, Aldehyde-déshydrogénase) montre par exemple une élimination de VMA paradoxalement normale.

- Les tumeurs à turn over rapide, plus petites en général, correspondant à des phéochromocytomes malins ou à des neuroblastomes. La production et l'élimination quotidiennes y sont intenses. Les sécrétats sont vite métabolisés. Le contenu tumoral est réduit et l'élimination urinaire de dérivés 3-O méthylés élevée.

Il convient d'ailleurs de rappeler ici l'intérêt et l'importance de l'élimination des dérivés 3-O-méthylés et de l'acide phénolique correspondant, le VMA, dans le phéochromocytome.

STOCKAGE DES AMINES DANS LE PHEOCHROMOCYTOME

STROMBLAD & Coll. (réf. bibl. 59) ont montré que la fixation des amines dans les extrémités sympathiques augmente s'il existe de grandes quantités de catécholamines circulantes. La saturation n'apparaît que pour de très grandes concentrations d'hormones : 85 μ g/ml pour la noradrénaline et 20 μ g/ml pour l'adrénaline. DENGLER pense que ce phénomène n'intervient que pour des doses toxiques de catécholamines. Il est donc probable que, dans le phéochromocytome, qui sécrète de grandes quantités d'adrénaline et de noradrénaline, par intermittence ou de façon continue, les stocks tissulaires s'en trouvent augmentés, d'où la possibilité offerte dans ce cas de démasquer cette pléthore en provoquant sa libération. L'augmentation des stocks est un stigmate de l'hypersécrétion. HERMANN & MORNEX montrent que l'élimination des catécholamines ne se normalise que 2 ou 3 jours après l'ablation de la tumeur. De même, ENGELMAN & SJOERDSMA (réf. bibl. 19) rapportent, en faveur de l'augmentation des stocks due à la présence tumorale, que, chez deux de leurs malades, l'élimination urinaire des catécholamines et de leurs métabolites est restée significativement élevée pendant trois à quatre jours après exérèse des tumeurs, alors que l'élimination urinaire chez d'autres post-opérés abdominaux était normale. Ils pensent aussi que le retour progressif à la négativité post-opératoire du test à la tyramine par exemple reflète la déplétion graduelle des stocks qui ne sont

alors plus entretenus par la présence de la tumeur.

Il est aussi probable que ce stockage conditionne les capacités sécrétoires des tumeurs.

SECRÉTION DES TUMEURS

Les conditions et le comportement sécrétoire semblent différents de l'état physiologique. La plupart des phéochromocytomes élaborent de la noradrénaline, mais certains sont nettement adrénalinogènes. L'étroite subordination du tissu chromaffine du système nerveux pose un problème non résolu encore, celui de l'innervation du tissu tumoral. Celle-ci semble bien peu probable. L'histamine ne libère les catécholamines surrénales que si la glande est normalement innervée, certains faux négatifs sont peut-être dûs au type d'innervation.

Les tumeurs chromaffines sécrètent d'une manière générale de façon anarchique. Les taux de sécrétion sont très variables et oscillent entre 15 et 65 mg/24 h (De SCHAEPPDRYVER, réf. bibl. 17 - HERMANN & MORNEX, réf. bibl. 26), mais ces taux sont quelquefois largement dépassés. Il arrive que la tumeur contienne exclusivement de la noradrénaline et élimine de l'adrénaline essentiellement. L'excrétion urinaire a elle-même été trouvée en discordance avec le taux de l'adrénalinémie dans un cas : adrénalinémie pathologique et absence d'adrénalinurie corrélative (réf. bibl. 26). Il existe peut-être un seuil rénal et des modalités particulières d'élimination.

En définitive, le comportement sécrétoire des phéochromocytomes est très variable, tant en ce qui concerne la nature des composés sécrétés que les conditions et les modalités de leur libération. On peut cependant distinguer trois éventualités habituelles : la tumeur sécrète soit de façon intermittente mais répétée, soit de façon continue, soit plus du tout, par extinction de la production, rendant le diagnostic par les procédés habituels impossible. Le recours à l'exploration chirurgicale devient nécessaire si les techniques radiologiques sont aussi impuissantes et dans la mesure où il n'existe aucune contre-indication opératoire.

CHAPITRE III

LES TESTS PHARMACODYNAMIQUES DANS LE DIAGNOSTIC DU PHEOCHROMOCYTOME

Alors que, dans les conditions physiologiques, les tests pharmacologiques ne sont pas utilisables pour l'étude de la fonction médullo-sympathique, ils deviennent un procédé de choix lorsqu'il y a sécrétion de quantités massives de catécholamines, ce qui est le cas lors des processus tumoraux.

Lorsqu'il y a sécrétion permanente et de taux suffisant, les procédés de choix pour le diagnostic sont le dosage des secrétats et la lyse des effets par l'agent approprié s'il existe. Dans le cas de production et de sécrétion intermittentes, comme il y a mise en réserve et que le stockage semble augmenter, l'emploi de tests provocateurs associés aux dosages paraît plus indiqué. En pratique, c'est la valeur de la tension artérielle qui impose l'emploi du test lytique ou provocateur, car on admet qu'elle est le reflet du taux des catécholamines circulantes.

L'élaboration du diagnostic en fonction des données de la pathologie, que nous avons rappelées, rend impossible la dissociation des constatations cliniques de l'expertise radiologique et de l'étape biologique. Les tests pharmacologiques viennent donc se placer logiquement parmi l'ensemble des examens paracliniques. Le diagnostic radiologique de la tumeur n'est pas toujours possible, ni nécessaire, si les tests pharmacologiques et les dosages sont concluants. Ces procédés permettent même à eux seuls parfois de préciser la localisation probable du phéochromocytome (dosages étagés couplés à un test provocateur à l'histamine par exemple, lors d'un catéthérisme de la veine cave inférieure par exemple). Le caractère dangereux de certains tests, de même que les nombreuses causes d'erreurs, soit par excès, soit par défaut, imposent des conditions strictes dans leur indication qui sera posée en fonction de l'ensemble des données de l'interrogatoire et de l'examen clinique. Leur association aux dosages confirmatifs est obligatoire. Le diagnostic ne sera jamais affirmé sur le seul test positif et jamais rejeté sur un test négatif. Le recours aux tests provocateurs découle de ce que très souvent les dosages répétés des catécholamines et de leurs métabolites urinaires sont infructueux alors que la tumeur existe.

Si l'indication des tests est discutée par certains auteurs, soit à cause des dangers éventuels, soit parce que les résultats sont trompeurs, dans la mesure où l'épreuve n'offre aucun danger elle peut constituer une aide appréciable, voire essentielle au diagnostic.

Il existe deux grandes catégories de tests auxquels on a recours en fonction de la valeur et des caractères de l'hypertension : ce sont

- les tests provocateurs ou stimulateurs et
- les tests freinateurs ou inhibiteurs.

INDICATION GENERALE DES TESTS PHARMACODYNAMIQUES

SMITHWICK & Coll. posaient l'indication des tests sur la présence de petits signes cliniques et biologiques évoquant l'excès de catécholamines en circulation :

- . sueurs abondantes sur tout le corps,
- . phénomènes vasomoteurs périphériques avec cyanose des extrémités, pâleur subite des phalanges, abaissement de la température cutanée. On peut y ajouter : le livedo réticularis et le syndrome ou maladie de RAYNAUD.
- . contraste entre température centrale subfébrile et excès fébriles sporadiques,
- . tendance hyperglycémique avec ou sans glycosurie,
- . augmentation du métabolisme de base (MB) supérieure à 20 % sans goître ni hyperthyroïdie,
- . réponse négative au cold pressor test,
- . réponse paradoxale hypotensive et tachycardie lors du passage du décubitus à la position verticale (hypotension orthostatique).

POUTASSE & GIFFORD (réf. bibl. 50), en 1965, complètent ces indications et les précisent comme suit :

- . céphalées paroxystiques, palpitations, nervosité, algies précordiales ou abdominales, tremblements, nausées, vomissements, pâleur ou rougeur,
- . hyperhidrose paroxystique ou continue,
- . pertes ou prises de poids récentes,
- . hypermétabolisme ($BMR > 20\%$ ou plus) sans hyperthyroïdie,

- . histoire hypertensive récente, datant de deux ans au moins,
- . rétinopathie hypertensive au stade 4 ou stade 2 sévère, avec tension diastolique > 140 mm Hg,
- . âge 30 ans au moins,
- . réponse paradoxale de la T.A. aux thérapeutiques anti-pressives,
- . réponse pressive sévère lors de l'induction de l'anesthésie et/ou choc post-opératoire inexpliqué.

TEST PROVOCATEURS OU STIMULATEURS

Leur but est, soit de provoquer la sécrétion de la tumeur elle-même, soit d'entraîner la libération des stocks tumoraux ou tissulaires déclenchant ainsi une crise plus ou moins typique traduisant l'excès d'hormones circulantes.

Le danger et la fidélité de ces tests sont variables. Les indications doivent être bien posées. Ils s'adressent aux tumeurs sécrétant de façon intermittente ; ils sont réalisés dans les périodes inter-crisés où la tension artérielle est basse. HERMANN & MORNEUX (réf. bibl. 26) les proscrirent lorsque la T.A. dépasse 15/8. TCHERDAKOFF & Coll. les ordonnent lorsque la T.A. de base est inférieure à 17/11. Il est prudent d'avoir à proximité une seringue de drogue freinatrice pour parer à une poussée tensionnelle trop importante. Des conditions préalables particulières à chaque produit sont à respecter. Il est recommandé de pratiquer avant de les entreprendre un test au froid, qui indique la labilité tensionnelle. La positivité du test est appréciée par la différence d'élévation tensionnelle entre cette épreuve et le test exécuté.

1) Test au Tétra-éthyl-ammonium (T.E.A.)

Il y a potentialisation de l'effet des hormones circulantes. 100 à 400 mg du produit sont injectés par voie intra-veineuse en 1 à 2 minutes. La poussée tensionnelle obtenue est contrôlable par simple orthostatisme. Mais ce test n'est pas fidèle. Il existe d'assez nombreux faux positifs ou faux négatifs. Quelques incidents, dont un sérieux, ont été rapportés.

2) Test à l'acétyl β méthylcholine

(mécholyl, métacholine) ester de la choline, parasympathicomimétique, c'est un excitant de la sécrétion (comme l'acétylcholine, l'histamine, la nicotine). Il a été proposé par GUARNERI & EVANS, en 1948 (réf. bibl. 25). Après avoir administré 1 mg d'atropine on injecte 25 mg de chlorure de métacholine sous cutanés, le test est positif si la tension artérielle augmente en 2 à 3 minutes.

Le retour à la tension basale se fait en 15 à 20 minutes. Ce test a été utilisé trop rarement et il a été rapporté de faux négatifs. Un test positif a eu des conséquences dramatiques.

3) Test au diméthyl-phényl-pipérazinium (D.M.P.P.)

proposé par I. PAGE & J. Mc CUBBIN et pour lequel les contrôles sont insuffisants.

A l'heure actuelle, trois tests provocateurs sont utilisés ou en cours d'étude :

- . le test à l'histamine,
- . le test à la tyramine et
- . le test au glucagon.

4) Test à l'histamine

Ce test a été proposé par ROTH & KVALE (réf. bibl. 51) en 1945. Le mode d'action est identique à celui de l'ésérine, la pilocarpine et la nicotine (DOUGLAS, réf. bibl. 18). Elle agit directement (SIEHE, 1934) après une phase d'hypotension (BURN & DALE, 1926), elle entraîne une adrénalino-sécrétion sélective.

Il constitue en fait le seul test provocateur. Il doit être précédé d'un test au froid à la suite duquel on injecte par voie intra-veineuse ou dans le tuyau d'une perfusion, de façon rapide, 0,025 à 0,05 mg d'histamine base. La T.A. est mesurée toutes les 30 secondes pendant 15 minutes. Il y a tout d'abord chute de la T.A. pendant une minute, puis augmentation avec ascension maximale en 2 minutes. Cette élévation doit être supérieure à celle obtenue au froid. Le test est positif si la T.A. s'élève de 2 cm pour la maxima et 1 cm pour la minima, au-dessus des valeurs obtenues dans le test au froid.

ROTH & KVALE trouvent des chiffres bien supérieurs avec 6 cm pour la maxima et 2 cm pour la minima.

L'inconvénient majeur est que ce test peut réaliser de toutes pièces une crise d'hypertension paroxystique dont les risques vasculaires ne sont pas négligeables. Cependant, la possibilité de détruire et même d'inverser les effets de l'adrénaline par la phentolamine est à même de limiter cette crise et constitue à la fois une contre-épreuve que ROTH & KVALE font quasi systématiquement, en injectant 5 mg de régistine, deux minutes après l'histamine, ce qui détermine une chute tensionnelle en 30 à 60 secondes. Ce test est en général associé au dosage des catécholamines et du V.M.A. des échantillons d'urine recueillis tout de suite après l'injection.

Si ce test est sans danger chez le sujet normal, il reste dangereux dans le cas de tumeur chromaffine et deux accidents mortels ont été enregistrés au moins. Il est contre-indiqué chez les malades âgés, chez les coronariens et chez les asthmatiques. Il est infidèle (trouvé 7 fois en défaut chez le même malade par ses promoteurs). Les faux positifs sont rares. Les faux négatifs sont dus aux sédatifs, aux narcotiques, à une injection trop lente ; ils sont fréquents dans les hypertensions permanentes.

En ce qui nous concerne, nous ne le pratiquons qu'au cours des ponctions étagées de la V.C.I. par cathétérisme.

5) Test au glucagon

Préconisé par LAWRENCE & FORLAND (réf. bibl. 39), qui rapportent que l'injection de cette hormone produit chez les sujets atteints de phéochromocytome des paroxysmes hypertensifs semblables à ceux obtenus avec l'histamine. Cependant, VIDT, GIFFORD & HUMPHREY n'ont pas obtenu dans leur expérience de résultat significatif avec cette drogue qu'ils ont administrée à la dose de 2 mg chez deux de leurs malades.

TESTS FREINATEURS OU INHIBITEURS

Leur but est d'atténuer ou de détruire l'effet presseur dû à l'augmentation du taux sanguin des catécholamines. Certains produits sont aujourd'hui abandonnés, tels la dibenziline, la priscoline, la chlorpromazine, la dihydroergokryptine.

Ces tests sont indiqués lorsque la T.A. est élevée en permanence au-dessus

de 17/11 (réf. bibl. 60). Selon ROTH & KVALE, il faut relever la T.A. aux deux bras car des différences importantes peuvent donner des faux positifs.

1) Test à la dibénamine (réf. bibl. 55)

injectée à la dose de 7 mg/kg par voie intra-veineuse, dans 300 à 500 ml de sérum glucosé, étalée sur une heure. L'action prolongée du produit (72 heures) qui provoque un abaissement tensionnel en une heure, l'existence de faux positifs chez certains hypertendus essentiels ; les faux négatifs et la toxicité notable du produit font qu'il n'est plus guère employé et qu'on ne saurait en conseiller l'usage.

2) Test au pipéridyl-méthyl benzodioxane

(bénodafine 933 F - pipéroxane - benzodioxane). Ce produit bloque les effets presseurs de l'adrénaline et de la nor-adrénaline, en neutralisant les récepteurs alpha, d'où perte de l'action vaso-constrictrice de la nor-adrénaline alors que l'action de l'adrénaline s'exerce pleinement sur les récepteurs β d'où vasodilatation. Il est employé à la dose de 0,25 mg/kg en perfusion intra-veineuse étalée sur deux minutes. Il existe des effets secondaires gênants (tachycardie, flush, palpitations, céphalées, parfois on assiste à une poussée hypertensive paradoxale qui peut entraîner des accidents graves (O.A.P. encéphalopathie hypertensive) surtout dans l'hypertension essentielle. Par ailleurs, les critères de positivité sont discutés. Il existe de faux positifs (sédatifs, hyperazotémie) ou faux négatifs (H.T.A. non tumorale après exérèse de phéochromocytome). Malgré l'amélioration technique apportée par A. LEISER & CORCORAN (réf. bibl. 40), ce test est peu utilisé.

3) Test à la phentolamine (régitine)

Proposé par K. GRIMSON & F. LONGINO (réf. bibl. 24) en 1949, passé ensuite dans la routine, c'est un adrénolytique électif qui inactive l'adrénaline et dévoile le pouvoir hypotenseur de celle-ci. Elle inhibe électivement la nor-adrénaline. L'épreuve doit être proscrite si la T.A. est normale ou $\leq$ à 180/110 mm, car l'inactivation de l'adrénaline et le dévoilement de l'action hypotensive de cette dernière peut entraîner un collapsus intense et durable, voire irréversible (réf. bibl. 52).

Le fait est cependant rare car les phéochromocytomes sécrètent en proportion plus grande de la nor-adrénaline dont les effets ne sont que réduits en partie par cette substance. Il ne faut pas dépasser les 5 mg ; des doses plus fortes étant susceptibles de provoquer une chute tension-

nelle dans certaines hypertensions essentielles. Un test positif exige une chute égale ou supérieure à 3,5 cm Hg pour la maxima et 2,5 cm pour la minima. Les faux positifs peuvent être dûs aux barbituriques, aux thiocyanates, à l'hyperazotémie. Cependant, il existe un grand nombre de faux positifs et de faux négatifs qui réduisent de beaucoup le crédit pratique de ce test cependant le plus largement utilisé jusqu' alors.

DEUXIEME PARTIE

LE TEST A LA TYRAMINE

CHAPITRE I

EXPERIENCES ANTERIEURES

C'est à la suite des progrès réalisés par la pharmacologie dans la connaissance des effets de la tyramine qu'en 1964, ENGLEMAN & SJOERDSMA (réf. bibl. 19) proposent le test à la tyramine comme nouveau test provocateur entraînant une réponse pressive de la tension artérielle. Ils souhaitent voir subsister celui-ci au test à l'histamine et rapportent leur expérience réalisée chez :

- 5 phéochromocytomes (femmes de 12 à 71 ans),
- 21 hypertensions artérielles essentielles (16 hommes et 5 femmes, âgés de 16 à 57 ans),
- 11 sujets normaux, volontaires (5 hommes et 6 femmes de 17 à 43 ans).

Les malades atteints de phéochromocytome présentaient une tension artérielle de 118/80 à 168/122 au moment du test. Le diagnostic de la tumeur était fait sur l'élimination urinaire des catécholamines et de leurs métabolites dans chaque cas. Deux des malades ont eu une résection tumorale qui a montré un phéochromocytome malin à l'histologie. Deux autres malades subirent une exérèse avec guérison. Le dernier malade n'a pas subi d'exploration chirurgicale, par contre-indication médicale. Il était présumé avoir une tumeur bénigne.

Les hypertendus se rangeait en deux groupes d'après leur T.A. :

- 12 malades à hypertension modérée, labile, non traitée, de 14 à 20 mm Hg de T.A. systolique et de diastolique < 10 mm Hg.
- 9 malades à hypertension sévère, non traitée, supérieure à 20/11.

TECHNIQUE DE L'EPREUVE

a.- Conditions préalables

- 1) Absence de tout traitement médicamenteux au moment du test et en particulier toute thérapeutique anti-hypertensive. Les traitements à l'alpha-

méthylidopa (Aldomet) augmentent la sensibilité à la tyramine. Ceux à la réserpine la diminuent par déplétion des stocks. Les I.M.A.O. sont une contre-indication formelle au test à la tyramine, depuis que l'on a observé des épisodes hypertensifs fatals ou dramatiques à la suite d'absorption de fromages forts ou fermentés riches en tyramine (réf. bibl. 32) chez des malades traités par ces anti-enzymes.

- 2) Malade installé en décubitus dorsal, dans une pièce calme.
- 3) Mise en place d'une perfusion intra-veineuse de dextrose à 5 % dans de l'eau.
- 4) Installation, à l'autre bras, d'un manchon sphgmomanométrique et détermination de la T.A. de base en mesurant la T.A. toutes les deux minutes pendant 10 à 12 minutes jusqu'à stabilisation.
- 5) Injections placébos préliminaires : soit de soluté Na Cl isotonique, à raison de 5 ml dans le tube de perfusion, ou bien des doses graduelles de tyramine suivies par 5 à 10 ml de dextrose à 5 % dans de l'eau.
- 6) Relevé de la T.A. toutes les 30 secondes pendant 10 à 15 minutes, puis on pratique une nouvelle injection placébo afin d'éliminer toute réponse anormale. Deux placébos suffisent en général.
- 7) Enfin, des doses progressivement plus élevées de tyramine sont injectées. Ces doses s'étalent ordinairement de 250 μ g à 2000 μ g. La limite supérieure est de 6000 μ g, en l'absence d'un phéochromocytome naturellement. Ceux-ci ne recevaient que 1000 μ g au maximum, du fait de l'augmentation de la réponse pressive chez eux (cas de 4 des 5 malades étudiés).

La recherche de la dose minima efficace était effectuée chez chaque malade, ainsi qu'étaient construites les courbes de réponse.

Le dosage des catécholamines urinaires et de leurs métabolites était effectué dans tous les cas, ainsi que des dosages plasmatiques : un tel dosage a été effectué pendant le test chez un malade porteur de phéochromocytome. Des test à l'histamine ont été pratiqués chez quatre hypertendus très suspects de phéochromocytome. Tous ces examens ont été exécutés afin d'éliminer le diagnostic de phéochromocytome et juger ainsi de la valeur du test.

b. = Produit utilisé

Le P. hydroxyphényléthylamine hydrochlorure (tyramine hydrochlorure) est préparé à la concentration de 10 mg de tyramine-base (12,66 mg tyramine hydrochlorure) par ml d'eau, accompagné de 0,1 % de métabisulfite de sodium comme conservateur - stérilisation par filtration. Cette préparation est stable à 4° C, à l'abri de la lumière. Au moment de l'emploi, ce sel de tyramine est dilué à la concentration de 500 à 1000 $\mu\text{g/ml}$ de solution de chlorure de sodium isotonique.

c. = Résultats et commentaire

Une réponse typique a été obtenue dans un des phéochromocytomes après injection de 600 μg de tyramine-base. La pression sanguine augmentait et atteignait son maximum de façon semblable à la réponse obtenue chez un sujet normal, mais avec des doses beaucoup plus fortes.

Le début de la réponse se fait très tôt, 30 à 40 secondes après l'injection. La tension maxima est obtenue en 1 à 2 minutes et le retour à la tension initiale de base se fait en 5 à 8 minutes. La réponse obtenue chez les 5 malades atteints de phéochromocytome était plus élevée et il n'y avait aucun recouvrement des valeurs individuelles avec celles relevées chez les autres sujets. Une réponse pressive identique obtenue par 500 à 1000 μg dans le phéochromocytome exigeait au moins 2000 à 5000 μg chez les normaux ou les hypertendus essentiels. La dose de 1000 μg différenciait au mieux les réponses.

La réponse des phéochromocytomes (42 mm Hg) était significativement plus importante que celle des hypertendus (5 mm Hg) ou des sujets normaux (3 mm Hg) pour cette dose. Le retour de la réponse à la normale se faisait en 10 jours à 3 semaines après exérèse avec un cas de retour graduel dès la première semaine. Fait remarquable, une réponse limite au test à l'histamine était normale à la tyramine, chez les 4 hypertendus suspects de phéochromocytome.

L'absence d'incident sérieux quelconque lors de 500 injections du produit chez 37 sujets, sa toxicité nulle, le seul symptôme observé étant constitué par quelques palpitations lors d'une réponse s'élevant à 40 ou 60 mm Hg, les résultats obtenus satisfaisants ont conduit ses auteurs à penser que ce test pourrait être substitué au test à l'histamine. Les auteurs insistent sur l'importance des conditions préalables afin d'éviter les faux résultats. Ils précisent que, lorsque la réponse pressive dépasse 20 mm Hg, les examens doivent être poursuivis et, en particulier les dosages urinaires des amines et de leurs métabolites.

POUTASSE & GIFFORD (réf. bibl. 50) en 1965 rapportent que, sur 3 phéo-

chromacytomes, ils n'ont obtenu qu'une réponse positive.

La même année, BRAVERMAN (réf. bibl. 8) & Collaborateurs pratiquent les tests à la tyramine dans la thyroétoxicose. Ils trouvent des réponses légèrement supérieures à celles des sujets normaux et à celles des hypertendus, mais ces réponses n'approchent pas celles des phéochromocytomes. Ce fait semble pouvoir s'expliquer si l'on se souvient que, dans l'hypertyroïdie, l'adrénalinurie provoquée par hypoglycémie insulinique, par exemple, montre une forte augmentation de celle-ci (MORNEX & Coll., réf. bibl. 45). Ce phénomène peut être dû à des modifications de la synthèse des catécholamines ou à des perturbations de leur libération dans cette affection.

En 1966, THURM & Collaborateurs (réf. bibl. 61) réalisent une étude du test à la tyramine chez 46 hypertendus et 58 sujets normaux. Parmi ces sujets, ils obtiennent deux tests positifs pré-opératoires chez des malades dont le taux de catécholamines est élevé et celui du VMA variable, mais chez lesquels le phéochromocytome est ensuite prouvé. Sept malades souffrant d'hypertension labile ont présenté un test positif. Dans ce groupe, les taux des catécholamines et du VMA étaient normaux et ces dosages dans les urines de 24 heures sont toujours nécessaires pour confirmer ou infirmer le diagnostic de phéochromocytome. Les hypertendus testés présentaient une hypertension modérée où la diastolique était inférieure à 90 mm Hg.

Sur les 140 épreuves effectuées chez leurs 104 malades, ils n'ont eu aucune complication. Les auteurs rappellent la sûreté du test. Le retour post-opératoire à la négativité a été observé chez les deux malades opérés. Ils insistent sur l'importance des conditions préalables au test indiquées par ENGELMAN & SJOERDSMA, et plus particulièrement au moment de l'épreuve l'absence de traitements sédatifs, narcotiques, vaso-constricteurs qui doivent être interrompus 48 h au moins avant l'examen et plus longtemps de préférence. Le malade ne devra pas avoir consommé de bananes, car celles-ci contiennent de la nor-adrénaline. Les traitements anti-hypertensifs devront être cessés depuis un mois au moins. Ils rappellent la contre-indication absolue des I.M.A.O.

Enfin, le test à la tyramine leur apparaît comme une épreuve sûre, dépourvue de dangers et utile au diagnostic du phéochromocytome qui, s'il ne constitue pas une étiologie fréquente d'hypertension (2 à 3 % selon SMITHWICK - réf. bibl. 53), doit être recherché d'abord parce que la cure radicale est possible, ensuite parce que les thérapeutiques médicamenteuses anti-pressives ne sont pas dépourvues d'inconvénients sérieux et peuvent être dangereuses dans cette maladie.

CHAPITRE II

EXPERIMENTATION PERSONNELLE

METHODOLOGIE : PROTOCOLE TECHNIQUE, TOLERANCE

Nous avons réalisé une étude expérimentale des propriétés de la Tyramine chez l'homme de manière à apprécier l'intérêt de ce produit comme test diagnostic des phéochromocytomes.

Le produit utilisé nous a été fourni en ampoules scellées contenant 1 mg du produit par ml appartenant à 3 lots de fabrication, successivement :
C. 4569 - C. 5655 - C. 5729.

1) Méthodes

L'administration du produit a été faite suivant la technique originale de ENGELMAN & SJOERDSMA (réf. bibl. 19).

Le sujet dont tous les traitements étaient suspendus depuis plus de 24 heures est à jeun en décubitus strict. La tension artérielle est mesurée par le même observateur avec un sphygmomanomètre à mercure par la méthode auscultatoire. Une série de 3 mesures est réalisée avant toute agression, puis 3 autres mesures après la mise en place d'une perfusion de sérum glucosé isotonique.

L'injection du produit est faite dans le tuyau du dispositif de perfusion et l'entraînement assuré par un "flush" de sérum glucosé. Le produit est dilué dans du sérum glucosé et les doses injectées sont successivement de 250 μ g, 500 μ g, 1000 μ g, 2000 μ g, 3000 μ g, avec un intervalle d'environ 10 minutes entre les injections.

2) Paramètres étudiés

Nous avons essentiellement apprécié les variations de la tension artérielle par des mesures toutes les 30 secondes dans les 3 premières minutes, puis toutes les 2 minutes. Le pouls a été vérifié régulièrement.

On a choisi comme chiffre tensionnel de référence la moyenne des chiffres recueillis après l'injection de 250 μ g, cette dose minime servant ainsi de "placebo". Au cours de 14 séances, on a recherché des variations éventuelles du taux des catécholamines plasmatiques, en réalisant un dosage sanguin par méthode fluorimétrique (réf. bibl. 64) dans le sang prélevé au moment de la mise en place du sérum glucosé (sang témoin) et dans l'échantillon prélevé dans les 2 minutes suivant l'injection de la dose la plus forte ou de la dose déterminant une élévation de la tension artérielle.

Enfin, une mesure de l'élimination urinaire des catécholamines (adrénaline et noradrénaline) a été faite dans 27 épreuves et complétée une fois par une étude de l'élimination des métabolites (acide vanilmandélique et dérivés méthoxylés). Le sujet vide sa vessie, boit 0,500 l d'eau. Deux heures après, on recueille l'échantillon témoin ; nouvelle ingestion de 0,500 l d'eau et recueil des urines deux heures après, ce dernier échantillon couvrant la période d'injection de la Tyramine. Les éliminations sont rapportées à la minute. Le dosage est pratiqué par méthode fluorimétrique (réf. bibl. 47). Au total, nous avons réalisé 52 épreuves chez 46 malades et les résultats généraux se lisent sur le tableau I.

3) Tolérance

La tolérance du produit est excellente et nous n'avons eu aucun incident, si minime soit-il. Lors de nos premières épreuves, nous avons arrêté chez les hypertendus l'épreuve après l'injection de 1000 μ g ; mais, par la suite, nous avons, même chez hypertendus permanents, injecté 3000 μ g sans aucune réaction fonctionnelle ; cette parfaite tolérance, qui s'oppose de manière aiguë aux incidents observés avec l'histamine, représente un des avantages majeurs de la Tyramine.

RESULTATS : ANALYSE ET ETUDE CRITIQUE

Nous les analyserons en fonction du paramètre considéré :

- 1) Le Pouls est resté, à une exception près, immuable tout au long des épreuves, même lorsqu'existait une élévation tensionnelle. Cette mesure n'est donc d'aucun intérêt pratique dans ce test.
- 2) La Tension Artérielle a répondu différemment selon le groupe de malade considéré :

a.- Sujets normaux (tableau II), observations 1 à 21.

Aux 5 sujets normaux s'ajoutent 3 cas d'hypertension paroxystique pour lesquels le reste du bilan s'est avéré entièrement négatif, 3 obésités et 10 situations pathologiques diverses dont 2 états de dystonie neuro-végétative.

La tension artérielle est restée indifférente dans tous les cas aux injections successives de 250, 500 et 1000 microgrammes de Tyramine. L'injection de 2000 microgrammes a déterminé une fois, paradoxalement, une hypotension modérée et une fois une élévation inférieure à 20 mm Hg. Après l'injection de 3000 μ g, nous avons enregistré 8 fois sur 20 une variation supérieure à 20 mm. Les différences les plus importantes portent sur la tension systolique (de 22 à 38 mm/Hg), les élévations de la diastolique ne dépassent 15 mm que dans 2 cas. La durée de la variation ne dépasse pas 2 minutes.

b.- Phéochromocytome (tableau III), observations 22 à 26

Nous avons expertisé avec cette épreuve 5 malades, mais dans un cas l'épreuve n'a pu être réalisée qu'après guérison (voir annexe).

Dans deux épreuves (observations 22 et 23), la réponse a été franchement positive avec les critères suivants :

- début 30 secondes à une minute après l'injection,
- onde hypertensive s'étalant sur 5 minutes,
- élévation dépassant 20 mm pour la systolique et la diastolique,
- déclenchement par l'injection de 1000 μ g ou par une dose inférieure,
- reproductibilité de la variation.

Dans ces deux cas, la poussée d'hypertension n'a pas été accompagnée de signes fonctionnels perceptibles.

Après la guérison de ces deux malades, l'injection de 1000 μ g de Tyramine a été sans effet. Avec 3000 μ g, la tension artérielle est restée indifférente dans un cas ; dans l'autre, l'élévation, après cette même dose, n'a été que de 25 mm/hg.

Une troisième réponse (observation 26) logiquement négative avec 1000 μ g a été enregistrée dans un cas qui venait de subir avec succès l'ablation d'un phéochromocytome.

Nous pouvons faire état de 5 tests faussement négatifs dans 3 phéochromocytomes authentiques démontrés par l'intervention chirurgicale (observations 22-24-25), mais ils nécessitent une analyse plus poussée :

- observation 22 : Dans ce cas se traduisant par une hypertension arté-

rielle paroxystique, le premier test a été pratiqué au cours d'un état de crise subintrante. En effet, dès le début la tension artérielle, normale habituellement, était à 160/90 ; la malade était agitée et couverte de sueurs. Les fluctuations tensionnelles ont porté surtout sur la diastolique ; elles n'ont pas obéi à la règle de reproductibilité. Un 2ème test pratiqué quelques jours plus tard a été franchement positif.

- Observation 24 : Il s'agit d'une forme paucisymptomatique se traduisant par des crises de sueurs et des troubles du rythme ; l'élévation tensionnelle n'a jamais, à une exception près, été décelée.

Un premier test à la Tyramine a été entièrement négatif. Au cours de la deuxième épreuve réalisée pendant un cathétérisme de la V.C.I., la tension artérielle s'est élevée de moins de 20 mm avec 2000 μ g. Mais dans cette même séance, le test à l'histamine a été lui aussi négatif.

- Observation 25 : cette malade souffrant depuis 3 ans de crises d'hypertension artérielle a été hospitalisée à la suite d'un "choc adrénalinique". Depuis celui-ci et jusqu'à l'intervention, tous les stigmates d'hypersécrétion tumorale avaient disparu en raison d'un infarctus global de la tumeur. Deux épreuves ont été pratiquées au cours desquelles il fallut respectivement 2000 et 3000 μ g, pour obtenir une élévation de 20 à 30 mm/Hg dont la brièveté atténuait le caractère significatif.

En conclusion, dans le phéochromocytome, la Tyramine déclenche des variations tensionnelles franches à des doses faibles (1000 μ g), mais lorsque le phéochromocytome est de traduction clinique atypique ou lorsque sa sécrétion est en cours d'extinction, le test à la Tyramine peut être négatif, comme d'ailleurs le test à l'Histamine.

Depuis la rédaction de ce travail, nous avons pratiqué un test dans un sixième cas de phéochromocytome. La réponse était négative à 1000 γ et l'élévation n'a pas dépassé 20 mm/Hg avec 2000 γ .

c.- Hypertension artérielle permanente non endocrinienne

(tableau IV, observations 27 à 40).

Sept fois, notre épreuve s'est limitée, par prudence, à l'injection de 1000 μ g sans aucune réponse tensionnelle. Sur les 6 cas où 3000 μ g ont été injectés, il y a eu 3 réponses supérieures à 20 mm/Hg.

Une seule malade (n° 40) a présenté une réponse positive à 2000 μ g : élévation de 54/16 mm/hg en une minute et pendant 10 minutes. Etant donné qu'avec 500 μ g, il y avait déjà eu une élévation de 30/16 mm/Hg le caractère de reproductibilité peut être retenu. Comme aucun autre critère clinique ou biologique ne permettait de penser au phéochromocytome, nous avons admis qu'il s'agissait d'un résultat faussement positif sans nous autoriser, en raison de l'âge, à pratiquer un rétro-pneumopéritoine.

d.- Hyperthyroïdie (tableau V), observations 41 à 46

On connaît (réf. bibl. 45) l'hypersécrétion d'adrénaline dans les hyperthyroïdies ; aussi, nous avons utilisé ce type de malade pour tester l'activité de la Tyramine (réf. bibl. 8). Six malades en poussée thyrotoxique entrent dans ce groupe. Le tableau V nous montre les résultats : 2 fois sur 7 l'injection de 3000 μ g de Tyramine a été suivie d'une élévation tensionnelle supérieure à 20 mm. Cette variation a été obtenue une fois après 2000 μ g.

Il semble donc exister une réponse plus intense ou plus fréquente que chez le sujet normal (8/20), mais en aucun cas, il n'y a d'hypertension avec 1000 μ g. Le test à la Tyramine ne risque pas de faire suspecter à tort un phéochromocytome dans l'hyperthyroïdie.

3) Variations des catécholamines

- a.- Nous avons vérifié si l'injection de Tyramine était accompagnée, en raison du déplacement des stocks périphériques des amines, d'une élévation des catécholamines plasmatiques. Si nous nous fondons sur les deux cas de phéochromocytomes ayant répondu positivement sur la tension artérielle, force est d'admettre que l'injection de Tyramine, même lorsqu'elle est efficace, n'entraîne pas de variation systématisée et reproductible des catécholamines plasmatiques (tableau VI).

De plus, le malade 26, complètement guéri, paraît répondre positivement sur la noradrénaline et la malade 25 sur l'adrélinémie.

L'étude des observations d'hypertendus (tableau VIII) et de sujets normaux (tableau VII) ne permet pas plus de conclusions. En effet, deux sujets normaux (n° 2 et 5) ont eu après injection de 3000 μ g, une élévation importante de la noradrélinémie, l'un avait en même temps une hausse de la tension artérielle, l'autre non.

Ces difficultés pourraient trouver plusieurs interprétations tenant aux difficultés du dosage des catécholamines plasmatiques et au carac-

tère fugace de la libération d'amine pressive et surtout dans le fait que celles-ci doivent agir au lieu même où elles sont libérées.

- b.- L'étude des éliminations urinaires est plus globale mais elle est aussi décevante. Chez 12 sujets normaux, le débit minute urinaire de l'adrénaline et de la noradrénaline ne varie pas significativement ; non plus que dans l'hyperthyroïdie ou l'hypertension artérielle. Nous enregistrons sans conclure que les deux réponses tensionnelles positives dans le phéochromocytome se sont accompagnées d'un accroissement de l'adrénalinurie.

Donc le dosage des catécholamines plasmatiques ou urinaires n'accroît pas sensiblement la significativité du test à la Tyramine dans le phéochromocytome. Il ne semble pas que la Tyramine, dans les conditions expérimentales utilisées, puisse servir pour une exploration dynamique de la fonction sympatho-médullo-surrénalienne.

A N N E X E I

OBSERVATIONS DES PHEOCHROMOCYTOMES

Observation 22 : Mlle GAIL... 26 ans

Souffre depuis 1961 de crises de palpitations avec sudation que l'existence d'un goitre nodulaire fait rattacher à une hyperthyroïdie.

Traitement dans ce sens sans succès.

Un dosage urinaire fournit des chiffres pathologiques (ad. 412 μ g/24 h ; noradr. 460 μ g/24 h) ; VMA 30,7 mg/24 h).

Une surveillance clinique attentive permet de déceler une hypertension variable de 140/60 à 180/110.

Une rétropneumopéritoine montre deux images surrénales tumorales.

Un premier test à la Tyramine, alors que la malade était en crise subintrante, est pathologique. Un deuxième est franchement positif.

Ablation le 25 janvier de 4 phéochromocytomes.

Guérison.

Test à la Tyramine post-opératoire négatif.

Observation 23 : M. R0... 26 ans

Sans antécédent particulier.

Découverte en décembre 1964 d'une hypertension artérielle permanente accompagnée de sueurs et de lésions oculaires.

TA évoluant entre 170/130 et 200/140.

Catécholamines urinaires pathologiques :

Adrénaline 53,5 μ g/24 h

Noradrénaline 1.540 μ g/24 h

VMA 16,5 mg/24 h

Test à la Tyramine positif le 22.2.66.

Mise en évidence d'une tumeur supra-rénale droite.

Guérison par ablation chirurgicale le 22.3.66.

Test à la Tyramine négatif le 2.4.66.

Observation 24 : M. de CA... 31 ans

Depuis 7 à 8 ans, présente en fournissant un effort une douleur thoracique constrictive avec pulsatilité temporelle.

Quelques crises sont apparues la nuit.

La tension artérielle est à 140/80.

Au cours d'un effort, on enregistre un trouble du rythme avec extrasystoles ventriculaires polymorphes et dans un autre cas élévation de la TA à 160/80.

Dosages des catécholamines urinaires constamment pathologiques :

- adrénaline $2 \mu\text{g}/24 \text{ h}$
- noradrénaline $622 \mu\text{g}/24 \text{ h}$
- VMA $12,3 \text{ mg}/24 \text{ h}$.

La radiographie, après rétropneumopéritoine ne permet pas d'affirmer la tumeur à droite. Un test à la Tyramine est négatif le 22.2.66. Le cathétérisme de la VCI permet le 22.3.66 de recueillir du sang au niveau de D.12 contenant une quantité importante de noradrénaline ($23 \mu\text{g}/\text{litre plasma}$).

Les injections de Tyramine et d'Histamine sont sans effet.

Intervention.

Guérison.

Observation 25 : Mme DE... 45 ans.

Aucun antécédent particulier.

Depuis 1963, existence de crises survenant irrégulièrement avec céphalées, paleur tachycardie, sueurs abondantes.

En avril 1965, au cours d'une crise particulièrement intense, on découvre une élévation de la TA à 180 mm/Hg, puis apparaît un état de collapsus alarmant, au cours duquel on dose dans les urines :

adrénaline 1268 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$

noradrénaline 5297 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$

VMA 20 mg/24 h.

A la suite de cette crise, la tension artérielle est constamment normale et les éliminations urinaires vont se normaliser dans le secteur catécholamines (ad 22 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$; norad. 28 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$ et VMA 4,2 mg/24 h). Seuls les dérivés méthoxylés restent à un taux pathologique (Métadrénaline 1,442 mg/24 h ; Normétadrénaline 3,500 mg/24 h).

Deux tests à la Tyramine sont négatifs.

Un rétropneumopéritoine révèle l'existence d'une tumeur supra-rénale gauche.

Intervention le 7.6.1966.

Guérison.

Observation 26 : M. REPK... 43 ans

Bonne santé habituelle.

Début des crises d'hypertension paroxystique en 1960.

Mise en évidence biologique :

(ad. 835 $\mu\text{g}/24\text{ h}$; norad. 428 $\mu\text{g}/24\text{ h}$; VMA 20,1 mg/24 h)
et radiologique d'un phéochromocytome à droite.

Exérèse le 21.1.1965.

Guérison clinique et biologique

(ad. 39 $\mu\text{g}/\text{litre}$; noradrénaline 54 $\mu\text{g}/\text{litre}$; VMA 2,5 mg/litre).

Test à la Tyramine le 2.2.1966 négatif.

A N N E X E II

TABLEAUX DES RESULTATS

- . Tableau I : Ensemble des résultats
- . Tableau II : Variations tensionnelles des sujets normaux
- . Tableau III : Variations tensionnelles dans le phéochromocytome
- . Tableau IV : Variations tensionnelles dans l'hypertension
 artérielle
- . Tableau V : Résultats obtenus dans l'hyperthyroïdie
- . Tableau VI : Dosage des catécholamines dans le phéochromocytome
- . Tableau VII : Dosage des catécholamines chez les sujets normaux
- . Tableau VIII : Dosage des catécholamines dans l'hypertension
 artérielle.

o

o o

TABLEAU I

Diagnostic	nombre malades	nombre épreuves	positif	négatif	faux positif	faux négatif
Phéochromocytomes	5	10	2	3 §	0	5 §§
H.T.A. permanentes non endocriniennes	14	14	0	13	1	0
H.T.A. paroxystiques non endocriniennes	3	4	0	4	0	0
Hyperthyroïdies	6	6	0	6	0	0
Etats neurotoniques	2	2	0	2	0	0
Sujets normaux	5	5	0	5	0	0
Obésités	3	3	0	3	0	0
Divers	8	8	0	8	0	0
<u>TOTAL</u>	<u>46</u>	<u>52</u>	<u>2</u>	<u>44</u>	<u>1</u>	<u>5</u>

§ : après guérison

§§ : chez trois malades

N°	Sexe	Age	Diagnostic	N° lot	T.A. après 250 ps (moyenne)	T.A. après 500 ps (moyenne)	VARIATIONS		TENSION		ARTÉRIELLE		Besoins	VARIATIONS CATÉCHOLAMINES		Remarque
							après 500 ps	après 1 000 ps	après 2 000 ps	après 3 000 ps	décalage réaction	Besoins	Ad.	Ad.	Ad.	
1	Ca.	F.	42	C 5729	105/80	101/73	inf 10	inf 10	inf 10	inf 10	—	—	—	—	—	
2	Ro.	F.	20	"	105/74	101/73	"	"	"	"	—	—	—	—	—	
3	Re.	H.	18	"	120/80	118/79	"	"	"	150/80	1 mm	2 mm	—	—	—	
4	Wi.	H.	44	"	123/78	123/78	"	"	"	inf 10	—	—	—	—	—	
5	Du.	F.	19	"	103/70	102/69	"	"	"	140/90	1 mm 1/2	1 mm	—	—	—	Sueurs tachycardie
6	Vand.	F.	18	C 5655	118/78	117/66	"	"	130/90	—	1 mm 1/2	1 mm	—	—	—	Prise de sang avec un délai de
6 bis	"	"	"	C 5729	115/93	117/82	"	"	"	140/100	1 mm	1 mm	—	—	—	
7	Hect.	F.	24	C 5729	105/70	102/70	"	"	inf 20	130/80	1 mm 1/2	1 1/2 mm	—	—	—	
8	Bec.	F.	20	"	95/60	94/60	"	"	inf ou = 20	130/70	1 mm 1/2	1 1/2 mm	—	—	—	
9	Pen.	H.	45	C 4569	143/100	135/102	"	"	inf 10	inf 10	—	—	—	—	—	
10	Jac.	F.	30	C 5655	131/81	139/93	"	"	"	"	—	—	—	—	—	
11	Col.	F.	61	C 5729	120/73	120/72	"	"	"	150/80	2 mm	3 mm	—	—	—	
12	Slu.	H.	36	"	115/75	119/80	"	"	"	inf 10	—	—	—	—	—	
13	Coul.	H.	25	"	144/95	138/92	"	"	"	"	—	—	—	—	—	
14	Gen.	H.	33	C 5655	140/91	138/90	"	"	"	140/95	1 1/2 mm	2 mm	—	—	—	
15	Mor.	F.	24	C 5729	97/70	96/70	"	"	"	130/80	1 mm	1 mm 1/2	—	—	—	
16	Ser.	F.	25	"	105/65	92/65	"	"	"	inf 10	—	—	—	—	—	
17	Tho.	H.	37	C 4569	115/60	105/60	"	"	"	—	—	—	—	—	—	
18	Jac.	F.	38	C 4569	115/70	118/70	"	"	"	130/65	2 mm	1 mm	—	—	—	Pouls faible non ralenti
19	An.	"	28	C 5655	120/75	120/64	"	"	100/70 stable	inf 10	—	—	—	—	—	
20	Gar.	F.	36	C 5729	105/70	98/70	"	"	inf 10	"	—	—	—	—	—	
21	Cha.	H.	33	"	140/90	140/90	"	"	"	inf 20	—	—	—	—	—	

N° S.S.V.	Age	Diagnostic	lot	VARIATIONS TENSION ARTERIELLE					VARIATIONS CATECHOLAMINES					
				TA base (moyenne)	TA ap 250µg (moyenne)	500 µg	1 000 µg	après 2 000 µg	3 000 µg	délat apparition	durée	Reproduc- tibilité	sanguines Ad. : Nad. :	urinaires Ad. : Nad. :
27. Cav. H. 44		H.T.A. rénale	C 4569	230/140	227/140	inf 10	inf 10	inf 10	-	-	↗	↗	-	traitement de méthylid interrompu 24 heures
28. Tin. H. 52		H.T.A.	C 4569	220/110	213/118	"	"	-	-	-	↗	↗	↗	
Recklinghausen														
29. Bru. F. 43		H.T.A.	C 4569	181/120	175/88	"	"	-	-	-	↗	↗	↗	
30. Gir. H. 38		H.T.A. rénale	C 4569	165/100	163/100	"	"	-	-	-	-	↗	↗	
31. Bi. F. 50		H.T.A.	C 4569	237/130	225/136	"	"	-	-	-	-	↗	↗	
32. Bong. H. 45		H.T.A.	C 4569	220/120	220/115	"	"	-	-	-	-	↗	↗	
33. Chav. F. 60		H.T.A. ménopause	C 4569	195/130	203/121	"	"	-	-	-	-	↗	↗	
34. Cha. H. 50		H.T.A.	C 5729	170/99	173/103	"	"	inf 10	inf 10	-	-	-	-	
35. Bea. F. 57		H.T.A. acromégale	C 5729	140/110	189/107	"	"	"	inf 20	-	-	-	-	
36. Mor. H. 43		H.T.A. Obèse	C 5729	181/140	171/136	20	inf 20	inf 20	195/160	1 mm	2 mm	-	-	
37. Ber. H. 62		H.T.A. d'origine	C 5729	182/147	194/152	"	inf 10	inf 10	inf 10	-	-	-	-	une "crise" avec sueurs après injection de 500 µg Non reproductible.
38. Tam. F. 53		H.T.A.	5729	178/98	180/100	inf 10	20	"	205/100	1 mm	2 mm	-	-	
39. Nam. F. 40		H.T.A. + Hypokaliémie	C 5729	181/123	180/120	"	inf 10	"	210/140	1 mm 1/2	1 mm	-	-	
40. Gou. F. 57		H.T.A.	C 5729	106/90	186/84	20	215/100	240/100	-	1 mm	6 mm	-	-	pas d'autre argument que ou biologique le phéochromocytome

traitement de méthyl-
interrogué 24 heures

une "crise" avec sucra-
après injection de 500
Non reproductible.

pas d'autre argum-
nique ou biologique
le phéochromocytome.

TABIEAU IV
VARIATIONS TENSIONNELLES dans
I HYPERTENSION ARTERIELLE PERMANENTE

TABLEAU V

Résultats obtenus dans l'hyperthyroïdie

NOM	Lot	T.A. av.	Après 250 μ g	500 μ g	1000 μ g	2000 μ g	3000 μ g	Délai	Durée	R	Ad.		Norad.	
											av.	ap.	av.	ap.
Ter. F. B. 49	5729	135/65	132/67	inf 10	inf 10	inf 10	150/70	1/2'	1'	-	33	10	52	49
Lor. H. B. 35	4569	113/60	108/60	"	"	145/80	-	1'1/2'	1'	+	41	41	0	45
Del. F. G.II.Tox. 72	5655	140/60	136/45	"	"	inf 20	160/50	1'	3'	-	-	-	-	-
Dar. H. A. tox. 48	4569	146/77	145/81	"	"	inf 10	160/85	1'	1'	-	-	-	-	-
Nah. F. B. 33	5655	135/63	133/63	"	"	inf 20	160/60	2'	1'	-	-	-	-	-
Ch. H. B. 50	5729	167/84	206/100	inf 20	inf 20	inf 20	inf 20	-	-	-	-	-	-	-

TABLEAU VI

Dosage des catécholamines dans les phéochromocytomes

Numéro	Variations	S A N G				U R I N E S				métadrénaline		Norméta- drénaline		VMA	
		adrénaline		noradrénaline		adrénaline		noradrénaline		Av	Ap	Av	Ap	Av	Ap
		Av	Ap	Av	Ap	Av	Ap	Av	Ap						
22 7.XII	0	1,5	0,85	2	2,1	212	201	169	53						
7.XII	++	0,07	0,85	7,3	4,2	254	244	290	470						
Guérison	0	-	-	-	-	13	22	63	24						
23	++	0,8	0	3,7	6,6	25	110	133	674						
24 22.2.66	0	-	-	-	-	50	46	282	199	0,42	2,3	0,42	0,44	25,6	22,5
25 10.5.66	<u>+</u>	0,9	13,12	2,8	5,1	63	74	170	208						
26 Guérison	0	17,3	10	8,8	26	32	112	150	115						

§ microgrammes par litre de sang

§§ nanogrammes par minute

TABLEAU VII

Dosage des catécholamines chez les sujets normaux

Numéro	Variations T.A §§§	S A N G §				U R I N E S §§			
		Adrénaline		Noradrénaline		Adrénaline		Noradrénaline	
		avant	après	avant	après	avant	après	avant	après
1	0	3,8	4,6	0	16	-	-	-	-
2	0	3,1	2,1	0	22,1	-	-	-	-
3	++	2,6	2,7	0	7,6	19	19	17	63
4	0	10,5	2,1	2,9	2,5	8	3	143	162
5	++	3,9	0	0,5	34	0	16	61	8
6	+	8	7,6	31	5,6	-	-	-	-
6 bis	+	-	-	-	-	22	50	86	37
7	+	-	-	-	-	15	12	12	96
8	++	-	-	-	-	8	21	38	67
9	0	-	-	-	-	41	19	7	5
10	0	-	-	-	-	37	17	131	43
11	++	-	-	-	-	0	34	28	0
12	0	-	-	-	-	41	45	239	79
13	0	-	-	-	-	17	38	24	71
14	0	-	-	-	-	74	69	41	10
Moyennes		5,3 ₊	3,2	5,7 ₊	14,6 ₊	22 ₊	20 ₊	68 ₊	53 ₊
		1,3	₊ 1	5,2	4,9 NS	6,3	6,3	20,5	13,2

§ microgrammes par litre sang

§§ nanogrammes par minute

§§§ ++ : supérieur à 30 mmHg

+ : supérieur à 20 mmHg

₊ : supérieur à 10 mmHg

TABLEAU VIII

Dosage des catécholamines dans l'hypertension artérielle

Numéro	Variations T. A.	S A N G §				U R I N E S §§			
		Adrénaline		Noradrénaline		Adrénaline		Noradrénaline	
		avant	après	avant	après	avant	après	avant	après
27	0	13,3	4,3	0	0	--	--	--	--
28	0	4,4	0,2	66	103	12	20	88	65
29	0	0,3	0,03	2,6	3,3	14	21	136	131
30	0	--	--	--	--	12	15	48	38
31	0	--	--	--	--	6	14	82	45
32	0	--	--	--	--	33	18	129	146
33	0	--	--	--	--	43	108	36	17
Moyenne		6	1,5	22,8	35,4	20+6	32+15,4	86+17	73+22

§ microgrammes par litre de sang

§§ nanogrammes par minute

CONCLUSIONS

Le test à la Tyramine proposé par ENGELMAN & SJOERDSMA entre dans le cadre des tests pharmacologiques provocateurs utilisés pour le diagnostic du phéochromocytome. Notre étude comporte 52 épreuves réalisées chez :

- 5 phéochromocytomes,
- 17 hypertendus non endocriniens,
- 6 hyperthyroïdiens,
- 18 sujets exempts d'affection endocrinienne.

Le meilleur paramètre paraît être les variations de la tension artérielle à rechercher minutieusement et très précocement après l'injection. Un ensemble de conditions préliminaires est nécessaire : repos, perfusion de soluté glucosé isotonique servant de véhicule, injections successives de doses croissantes du produit (de 500 à 3000 μ g).

Nous considérons comme positives les réponses caractérisées par :

- début 30 secondes à 1 minute après l'injection,
- élévation dépassant 20 mm portant sur la tension systolique et diastolique,
- maximum atteint pendant 1 à 2 minutes,
- retour à la normale en 4 à 6 minutes,
- déclenchement par 1000 μ g au plus,
- reproductivité du clocher.

En nous référant à ces critères, nous avons observé :

- deux réponses positives sur quatre phéochromocytomes,
- une réponse positive dans une hypertension artérielle non endocrinienne,
- deux réponses négatives dans un phéochromocytome atypique et dans un phéochromocytome en voie d'extinction,
- une réponse négative dans un phéochromocytome guéri.

Ainsi, le test à la tyramine peut constituer un apport important au diagnostic du phéochromocytome à condition de connaître l'existence de réponses faussement négatives et plus rarement de réponses faussement positives. Ce qui fait l'intérêt majeur de ce test, c'est sa très grande tolérance : aucun incident, même minime, n'a été observé au cours de chacune des épreuves. Alors que l'on peut hésiter à proposer un test à l'Histamine, on injecte ici sans inquiétude les doses nécessaires de Tyramine.

En définitive, il s'agit d'une épreuve simple, sans danger pour le malade et qui doit s'intégrer dans l'ensemble des examens paracliniques nécessaires au diagnostic du phéochromocytome.

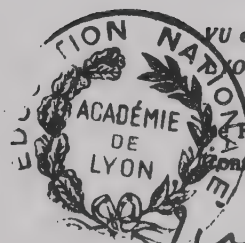
-oOo-

Le Président de la Thèse :

.../...

VU, le Doyen :

[Signature]



VU et permis d'imprimer

LYON, le

7 DEC. 1967

Rector, Président du
Conseil de l'Université,

[Signature]

P. LOUIS

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - AMSTRONG M.D., Mc MILLAN A. et SHAW K.N.

3-méthoxy-4-hydroxy D mandelic acid a urinary metabolite of norepinephrine.

Biochem. Biophys. Acta, 25 - 422-423, 1957.

- 2 - AXELROD J.

Enzymatic formation of adrenaline and others catechols from monophenols.

Science, 140, 499-501, 1963.

- 3 - AXELROD J., GORDON E., HERTTING G, KOPIN I.J., and POTTER L.T.

On the mecanism of tachyphylaxis to tyramine in the isolated rat heart.

Brit. J. Pharmacol. 19, 55-69, 1962.

- 4 - AXELROD J. et TOMCHICK R.

Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols.

J. Biol. Chem. 233, 702, 1958.

- 5 - BLASCHKO H., BORN G.V.R., D'ORIO A.A., et EADE N.R.

Observations on the distribution of catecholamines and adenosine triphosphate in the bovine adrenal medulla.

J. Physiol. London, 133, 548-557, 1956.

- 6 - BLASCHKO H. et WELCH A.D.

Localisation of adrenaline in cytoplasmic particles of the bovine adrenal medulla.

Arch. Exp. Path. Pharmac. 219, 17-22, 1953.

Ainsi, le test à la tyramine peut constituer un apport important au diagnostic du phéochromocytome à condition de connaître l'existence de réponses faussement négatives et plus rarement de réponses faussement positives. Ce qui fait l'intérêt majeur de ce test, c'est sa très grande tolérance : aucun incident, même minime, n'a été observé au cours de chacune des épreuves. Alors que l'on peut hésiter à proposer un test à l'Histamine, on injecte ici sans inquiétude les doses nécessaires de Tyramine.

En définitive, il s'agit d'une épreuve simple, sans danger pour le malade et qui doit s'intégrer dans l'ensemble des examens paracliniques nécessaires au diagnostic du phéochromocytome.

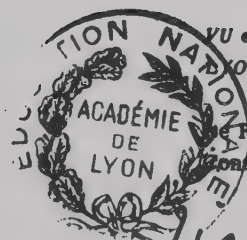
-oOo-

Le Président de la Thèse :

.../...

VU, le Doyen :

[Signature]



VU et permis d'imprimer

LYON, le

7 DEC. 1967

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université,

P. LOUIS

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - AMSTRONG M.D., Mc MILLAN A. et SHAW K.N.

3-méthoxy-4-hydroxy D mandelic acid a urinary metabolite of norepinephrine.

Biochem. Biophys. Acta, 25 - 422-423, 1957.

- 2 - AXELROD J.

Enzymatic formation of adrenaline and others catechols from monophenols.

Science, 140, 499-501, 1963.

- 3 - AXELROD J., GORDON E., HERTTING G, KOPIN I.J., and POTTER L.T.

On the mecanism of tachyphylaxis to tyramine in the isolated rat heart.

Brit. J. Pharmacol. 19, 55-69, 1962.

- 4 - AXELROD J. et TOMCHICK R.

Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols.

J. Biol. Chem. 233, 702, 1958.

- 5 - BLASCHKO H., BORN G.V.R., D'ORIO A.A., et EADE N.R.

Observations on the distribution of catecholamines and adenosine triphosphate in the bovine adrenal medulla.

J. Physiol. London, 133, 548-557, 1956.

- 6 - BLASCHKO H. et WELCH A.D.

Localisation of adrenaline in cytoplasmic particles of the bovine adrenal medulla.

Arch. Exp. Path. Pharmac. 219, 17-22, 1953.

- 7 - BOROWITZ J.L., FUWA K., et WEINER N.

Distribution of metals and catecholamines in bovine adrenal medulla subcellular fraction.
Nature, 205, 42, 1965.

- 8 - BRAVERMAN L.E., SULLIVAN R.M., ARKY R.A., ENGELMAN K., et THURM R.

Tyramine and Regitine Tests for pheochromocytoma in thyrotoxicosis.
J. Clin. Endocr. Metab. 25, 1134-1135, 1965

- 9 - BURN J.H. et RAND M.J.

J. Physiol, London, 135, 339-349, 1957.

- 10 - BURN J.H. et RAND M.J.

Action of sympathomimetic Amines in Animals Treated With Reserpine.
J. Physiol. London, 144, 314-336, (Décemb.), 1958.

- 11 - CARLSSON A., CORRODI H. et WALDECK B.

Alpha-substituierte dopacetamide als Hemmer der catechol-O-methyl-transferase und der enzymatischen hydroxylierung aromatischer aminosäuren in den catecholamin-metabolismus eingreifende substanzen.
Helv. Chim. Acta., 46, 2271, 1963.

- 12 - CARLSSON A., HILLARP N.A. et WALDECK B.

Analysis of Mg^{++} -ATP dependant Storage mechanism in the amine granules of adrenal medulla.
Acta. Physiol. Scand. 59, suppl. 215, 1963.

- 13 - CARLSSON A. et al.

"Effect of Reserpine on metabolism of catecholamines "
in S. Garratini and V. Ghetti, eds. : Psychotropic Drugs,
Amsterdam : Elsevier Publishing Co., pp. 363-372, 1957

- 14 - CHIDSEY C.A., HARRISON D.C. et BRAUNWALD E.

Release of norepinephrine from the heart by vasoactive amines.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 109, 488-490, 1962.

- 15 - CORRODI H.

Biochemical and pharmacological aspects of a new serie of substances interfering with biosynthesis and interaction of catecholamines.

Pharmacology of cholinergic and adrenergic transmission. Koeller G.B., Douglas W.W. et Carlsson A. Edit. Pergamon Press, p. 221, 1965.

- 16 - CROUT J.R.

Effect of inhibiting both catechol-O-methyl transferase and mono-amine-oxydase on cardiovascular response to norepinephrine.

Proc. Soc. Exp. Biol., 108, 482-484, 1961.

- 17 - DE SCHAEPPDRYVER A.F.

Fluorimetric estimation of adrenaline and noradrenaline in urine and blood and diagnosis of chromaffine cell tumors.

Arch. Int. Pharmacodyn. 121, 489-505, 1959.

- 18 - DOUGLAS W.W.

The mechanism of release of catecholamines from the adrenal medulla.

Pharmacological Review, 18, 471, 1966.

- 19 - ENGELMAN K., SJOERDSMA A.

A new test for pheochromocytoma.

Pressor responsiveness to tyramine.

J.A.M.A., 189, 81-86, 1964.

- 20 - FURCHGOTT R.F., KIRPEKAR S.M., RIEDER M. et SCHWAB A.

Actions and interactions of norepinephrine, tyramine and cocaine on aortic strips of rabbit and left atria of guinea pig and cat.

J. Pharmac. Exp. Ther. 142, 39-58, 1963.

21 - GERARD P., CORDIER R. et LISON L.

Sur la nature de la réaction chromaffine.
Bull. Histol. Techn. Micr. 7, 133-139, 1930.

22 - GOODAL G.Mc.

Metabolites products of adrenaline in human urine.
Symposium on catecholamines.
Pharmacol. Rev. 11, 416-425, 1959.

23 - GREENHOUSE A.

Pheochromocytoma and meningioma of the foramen magnum.
Ann. Int. Med. 55, 124-127, 1961.

24 - GRIMSON K.S., LONGINO F.H., KERNODE C.E. and O'REAR H.B.

Treatment of a patient with a pheochromocytoma.
J. A. M. A. 140, 1273-1274, 1949.

25 - GUARNERI V. and EVANS J.A.

Pheochromocytoma, Report of case with New Diagnostic Test.
Am. J. Med. 4, 806-813, (June), 1948.

26 - HERMANN H., et MORNEX R.

Les phéochromocytomes. Etude clinique et physiopathologique
des tumeurs humaines sécrétant des catécholamines.
Paris, Gauthier-Villard Editeurs, 1964.

27 - HERTTING G., AXELROD J. and PATRICK R.W.

Actions of cocaine and tyramine on Uptake and Release
of H^3 -Norepinephrine in heart.
Biochem. Pharmacol., 8, 246-248, (Sept.), 1961.

29 - HILLARP N.A.

Different pools of catecholamines stored in the adrenal
medulla.
Acta. Physiol. Scand. 50, 8-22, 1960.

28 - HILLARP N.A.

Further observation on the state of the catecholamines stored in the adrenal medullary granules.
Acta. Physiol. Scand. 47, 271-279, 1959.

30 - HILLARP N.A.

Some problems concerning the storage of catecholamines in the adrenal medulla.
Adrenergic mechanisms, p. 481-488, Churchill, London, 1960.

31 - HÖKFELT B.

Noradrenaline and adrenaline in mammalian tissue.
Acta. Physiol. Scand. 25, suppl., 92, 1952.

32 - HOROWITZ D., LOVENBERG W., ENGELMANN K., and SJOERDSMA A.

Monoamine oxidase inhibitors, tyramine, and cheese.
J. A. M. A., 188, 1108-1110, 1964.

33 - IVERSEN L.L.

The uptake of noradrenaline by the isolated perfused rat heart.
Brit. J. Pharmacol. 21, 523-537, 1963.

34 - KIRSHNER N.

Uptake of catecholamines by a particulate fraction of the adrenal medulla.
J. Biol. Chem., 237, 2311, 1962.

35 - KOPIN I.J.

Storage and metabolism of catecholamines : the role of monoamin-oxydase.
Pharmacol. Rev. 16, 179, 1964.

36 - KOPIN I.J. et GORDON E.K.

Metabolism of administered and drugreleased norepinephrine-³H in the rat.
J. Pharmacol. 140, 207, 1963.

- 37 - KOPIN I.J., HERTTING G. and GORDON E.K.

Fate of norepinephrine- H^3 in the isolated perfused heart.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 138, 34-40, 1962.

- 38 - LA BROSSE E.H., AXELROD J., KOPIN I.J. et KETY S.S.

Metabolism of 7 H^3 -epinephrine d-bitartrate in normal young men.
J. Clin. Invest. 40, 253-260, 1961.

- 39 - LAWRENCE A.M., and FORLAND M.

Glucagon provocative test for pheochromocytoma.
Proc. Central. Soc. Clin. Res. 37, 48, 1964.

- 40 - LEISER A.E., CORCORAN A.C.

Antidiuretic response to piperoxan as a diagnostic test of pheochromocytoma.
J.A.M.A., 162, 540-544, 1956.

- 41 - LINDMAR R. et MUSCHOLL E.

Die Verstärkung der Noradrenalin Wirkung durch Tyramine.
Arch. Exp. Path. Pharmac. 252, 122-133, 1965.

- 42 - LINDMAR R. et MUSCHOLL E.

Die Wirkung von Cocaïn, Guanethidin, Reserpin, Hexamethonium, Tetracaïn, und Piscoïn auf die Noradrenalin Freisetzung aus dem Herzen.
Arch. exp. Path. Pharmac. 242, 214-227, 1961.

- 43 - MICHEL-BECHET M., COTTE G., PICARD D. et HAON A.M.

Cytologie ultra-structurale de la médullo-surrénale du hamster doré.
Ann. Endocr. 24, 1044, 1963.

- 44 - MORNEX R., PEYRIN Mme L.

Physiopathologie médullo-surrénalienne.
La Presse Médicale, 11, 539-544, 12, 601-606, 1967.

- 45 - MORNEX R., PEYRIN Mme L., GIBAUD Mme A., PELLET M.

Epreuve d'adrénalinurie provoquée dans les affections thyroïdiennes.

Ann. Endocrinologie, 25, 323-324, 1964.

- 46 - NAGATSU T., LEVITT M. et UDENFRIEND S.

Tyrosine hydroxylase, the initial step in norepinephrine biosynthesis.

J. Biol. Chem. 239, 2910-2917, 1964.

- 47 - PEYRIN Mme L.

Dosage des catécholamines urinaires.

Méthode fluorimétrique.

Rev. Franç. Clin. et Biol., 9, 1096-1099, 1964.

- 48 - PHILIPPU A. et SCHUMANN H.J.

Effect of ribonuclease on the ribonucleic acid, adenosine triphosphate and catecholamine.

Nature 198, 795, 1963.

- 49 - POTTER L.T., AXELROD J. and KOPIN I.J.

Differential binding and Release of Norepinephrine and Tachyphylaxis.

Biochem. Pharmacol. 11, 254-256, (March) 1962.

- 50 - POUTASSE E.F., GIFFORD R.W.

Pheochromocytoma.

Prog. Cardio. disease, 8, 235-252, 1965.

- 51 - ROTH G.M., KVALE W.F.

A tentative test for pheochromocytoma.

Amer. J. Med. 210, 653-660, 1945.

- 52 - SCHLOTTER Mme M. et BIANCHI M.

Réflexions sur le test à la régitime utilisé pour le diagnostic des phéochromocytomes.

Path. Biol., 14, 456-461, (Sept) 1966.

- 53 - SMITHWICK R., WHITELOW G.P. and KINSEY D.

" Surgical measures in the present-day management of hypertension (and prognosis as affected by medical-surgical therapy)", in hypertension. Recent advances, Philadelphia. Lea et Febiger 603, 1961.

- 54 - SAMORAJSKI T., MARKS B.H. et WEBSTER E.J.

An autoradiographic study of the uptake and storage of norepinephrine and cocaine.
J. Pharmac. Therap. 143, 82-90, 1964.

- 55 - SPEAR H.C., and GRISWOLD D.

Use of Dibenamine in Pheochromocytoma : Report of case.
Nex. Eng. J. Med. 239, 736-739 (Nov.11), 1948.

- 56 - STJÄRNE L.

Tyramine effects on catechol amine release from spleen and adrenals in the cat.
Acta Physiol. Scand. 51, 224-229, 1961.

- 57 - STJÄRNE L.

Studies of catecholamine uptake, storage and release mechanisms.
Acta. Physiol. Scand. 62, Suppl. 228, 1964.

- 58 - STJÄRNE L.

Storage particles in noradrenergic tissues.
Pharmacol. Rev. 18, 425, 1966.

- 59 - STROMBLAD B.C.R., and NICKERSON M.

Accumulation of epinephrine and norepinephrine by some rat tissues.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 134, 154-159, (Nov) 1961.

- 60 - TCHERDAKOFF P., IDATTE J.M., ALEXANDRE J.M., SAMACQ P. et MILLIEZ P.

Les phéochromocytomes. Problèmes cliniques, biologiques de localisation. Cadre nosologique.
Ann. Biol. Clin. 23, 791-823, 1965.

- 61 - THURM R.H., HEIDENBERG W.J., HERRON G.R., LAU S.H.

Evaluation of the tyramine test in hypertensive patients and controls.

J.A.M.A., 196, 613-616, 1966.

- 62 - TRENDELENBURG U.

Modification of the effect of tyramine by various agents and procedures.

J. Pharmacol. 134, 8, 1961.

- 63 - VOORHESS M.L. et GARDNER L.I.

Urinary excretion of norepinephrine, epinephrine and 3-methoxy-4-hydroxy mandelic acid by children with neuroblastoma.

J. Clin. Endocrin. Metab. 21, 321-335, 1961.

- 64 - WEIL MALHERBE H.

The fluorimetric estimation of catechol compounds by the ethylenediamine condensation method.

Pharmacol. Rev. 11, 278-288, 1959.

- 65 - WEINER N., DRASKOCZY P.R. and BURAK W.R.

Ability of Tyramine to liberate catecholamines in vivo.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 137, 47-55, (July), 1962.

- 66 - WETZTEIN R.

Electron mikroskopische untersuchungen am Neben complex by nuclear magnetic resonance spectroscopy.

Arch. Exp. Pathol. nieren mark von Mary, Meerschweinchen und Katze. Z. Zeleforsch, 46, 517-576, 1957.

- 67 - ZELLER E.A.

The role of aminoxidase in the destruction of catecholamines.

Pharmacol. Rev. 11, 387-393, 1959.

